

**Ein klinisch experimenteller Beitrag  
zur Hirndurchblutungsmessung**

<sup>133</sup>Xenon-Clearance-Methode

von

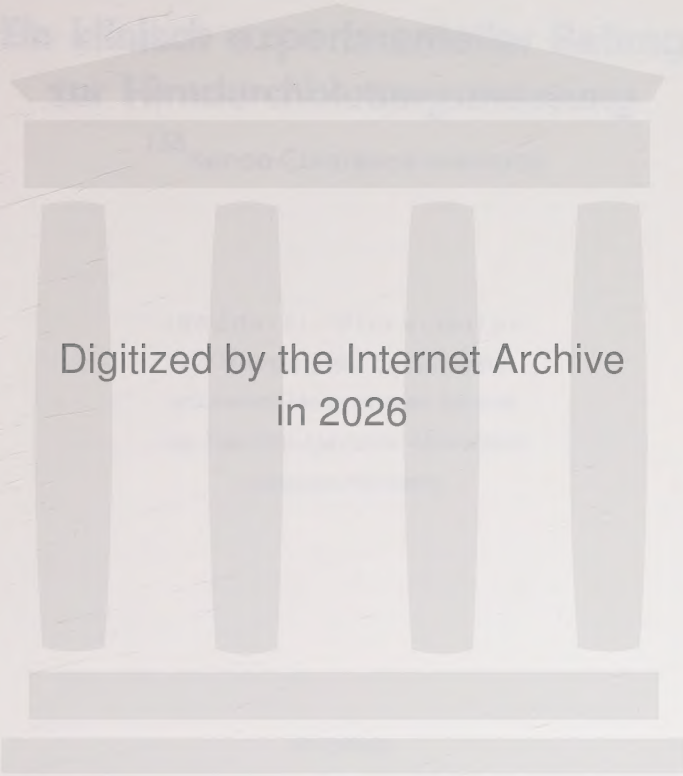
**Monika Kiening**

808

Freising

1970





Digitized by the Internet Archive  
in 2026



AUS DER II. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Komm. Direktor: Prof. Dr. M. M. FORELL

---

# **Ein klinisch experimenteller Beitrag zur Hirndurchblutungsmessung**

<sup>133</sup>Xenon-Clearance-Methode

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

**Monika Kiening**

aus

**Freising**

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultäten  
der Universitäten München und Erlangen-Nürnberg



Dekan: Professor Dr. H. Valentin  
Referent: Priv. Doz. Dr. A. Kollmannsberger  
Coreferenten: Professor Dr. M. M. Forell  
Professor Dr. L. Demling  
Tag der mündlichen Prüfung: 8. Juli 1970

## Gliederung

1. Einleitung
2. Entwicklung der Hirndurchblutungsmessung im Überblick
  - 2.1 Nicht-Isotopen-Methoden
  - 2.2 Isotopen-Methoden
    - 2.2.1  $^{85}\text{Krypton}$
    - 2.2.2  $^{79}\text{Krypton}$
    - 2.2.3  $^{133}\text{Xenon}$
3. Methodische Grundlagen der  $^{133}\text{Xenon}$ -Clearance-Methode
  - 3.1 Prinzip
  - 3.2 Eigenschaften des  $^{133}\text{Xenons}$
  - 3.3 Injektionsart und -Methode
  - 3.4 Strahlenbelastung
4. Theoretische Grundlagen der  $^{133}\text{Xenon}$ -Clearance-Methode
  - 4.1 Physikalische Voraussetzungen
    - 4.1.1 Bedingungen in einem homogen durchströmten Gewebe
    - 4.1.2 Bedingungen in einem inhomogen durchströmten Gewebe
  - 4.2 2-Kompartiment-Analyse
  - 4.3 Gewebe:Blut-Verteilungskoeffizient von  $^{133}\text{Xenon}$
  - 4.4 Einfluß des arteriellen  $\text{P}_{\text{CO}_2}$
  - 4.5 Rezirkulation
5. Experimenteller Teil
  - 5.1 Registriergerät
  - 5.2 Praktische Ausführung der HDB-Messung
    - 5.2.1 Meßanordnung
    - 5.2.2 Beschreibung der Clearance-Kurve
    - 5.2.3 Graphische Analyse der Clearance-Kurve

- 5.2.4 Berechnung der Clearance-Kurve
- 6. Ergebnisse
  - 6.1 Patientengut
  - 6.2 HDB-Werte der einzelnen Gruppen
    - 6.2.1 mHDB bei Gesunden
    - 6.2.2 mHDB bei entzündlichen und degenerativen Prozessen des Gehirns
    - 6.2.3 mHDB bei zerebralen Kompressionsphänomenen
    - 6.2.4 mHDB bei zerebralen Gefäßverschlüssen
    - 6.2.4.1 Beispiel der wirksamen intracraniellen Kollateralverbindung
    - 6.2.5 Zusammenstellung der HDB-Werte aller 4 Gruppen
- 7. Hirndurchblutung bei Arteriosklerose der zerebralen Gefäße
  - 7.1 Physiologische Regulatoren der HDB
  - 7.2 Ursache der zerebralen Mangeldurchblutung bei Arteriosklerose
  - 7.3 Hauptursachen der Arteriosklerose
    - 7.3.1 Altersbedingte Abnützung der Gefäße
    - 7.3.2 Hypertonus
  - 7.4 Einteilung der Arteriosklerose in 4 Schweregrade
  - 7.5 HDB-Werte bei Arteriosklerose verschiedenen Schweregrades
- 8. Durchblutung des extrazerebralen Gewebes des Schädels
- 9. Diskussion
  - 9.1 Zu den Meßwerten
  - 9.2 Zu der Methodik
    - 9.2.1 Vorteile gegenüber anderer Methoden
    - 9.2.2 Angriffspunkte der Kritik
- 10. Zusammenfassung
- 11. Literaturverzeichnis

Ein klinisch experimenteller Beitrag  
zur Hirndurchblutungsmessung  
(<sup>133</sup>Xenon-Clearance-Methode)

Schon seit über 2000 Jahren beschäftigen die Durchblutungsstörungen des menschlichen Gehirns den forschenden Arzt. Bereits H i p p o k r a t e s entwickelte die Theorie, ein Schleimpfropf könne die Gefäße des Gehirns verstopfen und lasse damit das Pneuma nicht mehr hindurch. Seither wurden Theorien über Theorien entwickelt. Doch gerade heute ist die Messung der Hirndurchblutung von besonderer Bedeutung. Die Menschen unserer Zeit werden immer älter und mit der zunehmenden Lebenserwartung treten unter den Erkrankungen dieser Lebensperiode auch die Gefäßerkrankungen des Gehirns immer häufiger auf. Eine Untersuchung, die in mehreren Ländern der Welt durchgeführt wurde, zeigte, daß bei Obduktionen von Menschen zwischen 51 und 60 Jahren in mehr als 70 % aller Fälle eine Arteriosklerose der Hirngefäße nachgewiesen werden konnte (36). Außerdem gehört das Gehirn zu den Organen, die am meisten Sauerstoff benötigen (nach G o t t - s t e i n (23) 74,6 l pro Tag). Es ist daher gegen Sauerstoffmangel, wie er bei einem Verschuß oder einer Komprimierung eines zerebralen Gefäßes auftreten kann, extrem empfindlich. Um solche Ereignisse und Zustände diagnostizieren und in ihrer Bedeutung für die physiologische Funktion beurteilen zu können, muß man die Größe der

Hirndurchblutung bestimmen können.

In der vorliegenden Arbeit soll die Bedeutung der regionalen, quantitativen Bestimmung der Hirndurchblutung nach L a s s e n und I n g v a r (54) dargestellt werden. Aus dem weiten Kreis der damit verbundenen diagnostischen Aussagen möchte ich besonders das aktuelle Problem der Arteriosklerose der Hirngefäße herausgreifen.

## 2. Entwicklung der Hirndurchblutungsmessung im Überblick

Die quantitative Messung der Hirndurchblutung beim Menschen ist noch ziemlich neuen Ursprungs.

- 2.1. Obgleich direkte Beobachtungen der Piaarterien bei Tieren durch F o g 1934 in Kopenhagen (13) und F o r b e s 1928 in den USA (15) geholfen hatten, den lang anhaltenden Glauben zu beseitigen, daß die zerebralen Blutgefäße passiv und unfähig jeglicher Kaliberänderung ( H i l l 1896 (32) ) wären, gab es keine Möglichkeit, die Hirndurchblutung quantitativ zu bestimmen, bis 1945 K e t y und S c h m i d t (46) ihre, in ihrer Einfachheit brillante Methode beschrieben. Diese auf dem Fick'schen Prinzip basierende Technik bahnte den Weg für eine Vielzahl von Experimenten mit dem Thema: "Hirndurchblutungsmessung am Menschen unter physiologischen und pathologischen Bedingungen". Seit K e t y und S c h m i d t den Anstoß dazu gaben, wurden viele andere indirekte Methoden zur Messung der Hirndurchblutung entwickelt und beschrieben.

Doch die meisten von ihnen gaben Durchblutungswerte für das Gehirn als Ganzes, jedoch keine Information über die lokale Durchblutung der verschiedenen Komponenten dieses Organs. Die überwiegende Zahl der klinisch bedeutsamen zerebralen Erkrankungen haben jedoch regionalen Charakter. Zerebrale Gefäßkrankheiten und -mißbildungen, Tumore und eine Menge epileptogener Verletzungen gehören alle zu diesem Typ. Solche Erkrankungen des Gehirns haben einerseits eine direkte Beziehung zur Durchblutung der betroffenen Region, andererseits eine indirekte durch den Einfluß auf den regionalen zerebralen Stoffwechsel. Demnach dürfte eine Meßmethode für die Durchblutung in umschriebenen Regionen des menschlichen Gehirns von erheblichem klinischen Wert sein.

Versuche, die lokale Durchblutung zu erfassen, wurden 1933 von G i b b s (21) und in Modifikationen seiner Methode von S c h m i d t und P i e r s o n 1934, von G r a y s o n 1952, von H e n s e l 1954 und von K a n z o w 1961 unternommen (78, 24, 29, 45). Sie alle erzielten jedoch nur semiquantitative Ergebnisse. Relative Änderungen der kortikalen Durchblutung wurden studiert, indem man die Strömung mittels einer im sinus sagittalis superior platzierten Kanüle bestimmte (39). Quantitative Messungen der regionalen Hirndurchblutung wurden in Tierexperimenten mit einer von K e t y und Mitarbeitern 1955 (51) beschriebenen und mit einer weiteren von S a p i r e s t e i n und H a n u s e k 1958 (75) an-

gegebenen Technik erzielt. Diese beiden letztgenannten, bis 1961 einzigen quantitativen Methoden sind jedoch weder auf den Menschen anwendbar, noch erlauben sie wiederholte Messungen, da sie die Dekapitation des Versuchstieres erfordern.

Außerdem beruhen die meisten dieser Techniken auf extrazerebralen Blutproben aus den zerebralen Arterien und Venen am Hals. Es besteht jedoch ein Reichtum an intrakraniellen kollateralen Verbindungen auf beiden Seiten, sowohl der arteriellen als auch der venösen Abschnitte. Keine Region wird selektiv von einer spezifischen Arterie oder Vene des Halses versorgt bzw. drainiert. (s. Abbildung 1). Dies ergibt notwendigerweise eine große Ungenauigkeit für die Werte der regionalen Durchblutung bei Messungen am Hals. Das Vorhandensein dieser intrakraniellen Kollateralen bringt es mit sich, daß regionale Durchblutungsmessungen Beobachtungen einschließen müssen, die direkt über der interessierenden Gegend gemacht werden (56). Dieser Forderung kamen erstmals L a s s e n und I n g - v a r 1961 nach, indem sie ihre Isotopen-Clearance-Methode entwickelten (54). Mit dieser kann man quantitative, wiederholbare Messungen der regionalen Hirndurchblutung durchführen, was bis dahin, wie oben kurz ausgeführt, unmöglich war.

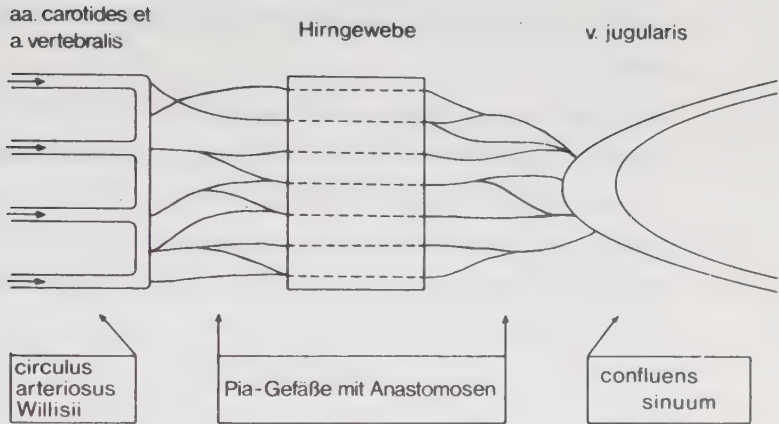


Abb.1: Die Hauptkollateralverbindungen des intrakraniellen Gefäßsystems (Lassen 56)

## 2.2 Entwicklung der Methode von Lassen und Ingvar

Diese Methode beruht ebenfalls auf dem Fick'schen Prinzip. Sie entwickelte sich, wie die vielen anderen Techniken aus der Stickoxydulmethode von Kety und Schmidt. In der Praxis verläuft diese, kurz zusammengefaßt, folgendermaßen: Der Patient inhaliert 10 Minuten lang eine geringe Konzentration von  $N_2O$ . Während der Inhalationszeit

werden eine Reihe von Blutproben aus einer Arterie, etwa der a. brachialis und aus dem Bulbus der v. iugularis interna entnommen und auf ihren  $N_2O$ -Gehalt untersucht. Am Ende der 10 Minuten hat sich in Bezug auf den Stickoxidulgehalt ein Gleichgewicht zwischen Blut und Gewebe eingestellt.

2.2.1 1955 ersetzten L a s s e n und M u n c k (53) den Indikator Distickstoffoxid durch  $^{85}\text{Krypton}$ . Dies hatte den großen Vorteil, daß die lästigen Blutgasanalysen auf  $N_2O$  wegfielen; denn die Konzentration des radioaktiven  $^{85}\text{Krypton}$  konnte mit einem Geiger-Müller-Zähler bestimmt werden. Außerdem dehnten sie die Inhalationszeit auf 15 Minuten aus und führten einen Korrekturfaktor ein, um die arteriovenöse Differenz auf Unendlich zu extrapolieren. Dadurch wurde die experimentelle und mathematische Fehlerbreite verringert.

2.2.2 1960 verwendeten L e w i s und seine Mitarbeiter statt des ursprünglich benutzten Stickoxiduls das  $\gamma$ -strahlende inerte Gas  $^{79}\text{Krypton}$  (60). Dabei wurde die gesamte Radioaktivität des Kopfes während der Gas-Inhalation mit Hilfe von extrakranial aufgesetzten Szintillationskristallen gemessen. Der Beitrag des extrazerebralen Gewebes zur Gesamtradioaktivität des Schädels war jedoch bei dieser Methode sehr hoch. L e w i s berechnete die Größe des Blutdurchflusses mit Hilfe der Entsättigung des Gewebes von  $^{79}\text{Krypton}$ , im Gegensatz zur Sättigungskurve, die der Kety'schen

Berechnung zu Grunde liegt. M c H e n r y (67) begründet die Wahl der Entsättigungskurve folgendermaßen:

1. Wenn die Sättigungsmethode von K e t y verwendet wird, erhält man nur dann glatte Kurven, wenn während der Inhalationszeit eine konstante Gaskonzentration aufrecht erhalten wird. Dies ist bei Gebrauch von Stickoxidul leicht, bei dem von  $^{85}\text{Krypton}$  oder  $^{79}\text{Krypton}$  aber nur schwer zu erreichen. Bei Anwendung der Clearancemethode ist die Aufrechterhaltung einer konstanten Konzentration unnötig.

2. Bei der Entsättigungsmethode werden deshalb auch keine Masken auf dem Gesicht des Patienten benötigt. Folglich ist die Atmung unbehindert und der Einfluß von Angst auf die zerebrale Hämodynamik fällt weitgehend weg.

3. Bei Verwendung der Entsättigungstechnik ist die Verunreinigung der Radioaktivität durch extrazerebrale Anteile minimal. Dies spricht am meisten für die Clearance-Methode.

Die genannten Modifikationen des Kety-Schmidt-Verfahren stellten zwar praktische Erleichterungen dar, gaben jedoch alle nur Werte für die durchschnittliche Durchblutung pro Gewichtseinheit oder für das Gehirn als Ganzes.

S.S. K e t y und seine Mitarbeiter erzielten 1955 (51) lokale Messungen, indem sie das Versuchstier anschließend an die  $\text{N}_2\text{O}$ -Inhalation dekapitierten und durch Gewebsanalysen den Stickoxidulgehalt in den verschiedenen Strukturen des Gehirns bestimmten.

1961 benützten L a s s e n und I n g v a r anstelle der

Gewebsproben die extrazerebrale Impulszählung über der freigelegten Hirnoberfläche. Sie injizierten in eine der beiden aa. carotides communes  $^{85}\text{Krypton}$ , ein radioaktives inertes Gas. Da dieses praktisch nur  $\beta$ -Strahlung von geringer Energie und Reichweite sendet, wurde die zu untersuchende Region durch eine kleine Kraniotomie und Resektion der Dura freigelegt. Dann konnte die Radioaktivität an dieser Stelle mit einem Geiger-Müller-Tubus erfaßt werden (54). 1963 verwendeten L a s s e n und seine Mitarbeiter (57) die  $\gamma$ -Strahlung von  $^{85}\text{Krypton}$ . Damit konnte die Kraniotomie umgangen werden.

2.2.3 1963 führten G l a s s und H a r p e r (22) das  $\gamma$ -Strahlen emittierende inerte Gas  $^{133}\text{Xenon}$  für  $^{85}\text{Krypton}$  ein.

Bereits 1963 zerlegten L a s s e n und seine Mitarbeiter die Clearance-Kurve von  $^{85}\text{Krypton}$  in zwei Komponenten, die sie der weißen und der grauen Substanz des Gehirns zuordneten (57).

So ist seither, wie später genauer ausgeführt, eine getrennte Berechnung für die Durchblutung der weißen und der grauen Hirnsubstanz möglich.

### 3. Methodische Grundlagen der $^{133}\text{Xenon}$ -Clearance-Methode

#### 3.1 Prinzip

Das Prinzip der Methode ist, die Entsättigung des Gehirns von einem frei diffusiblen, radioaktiven, inerten Gas zu beobachten und exakt zu messen. Das verwendete Isotop  $^{133}\text{Xenon}$ , das  $\gamma$ -Strahlen entsendet, ist in Kochsalz gelöst. Es wird kurzzeitig in die homolaterale a. carotis interna der zu untersuchenden Hemisphäre injiziert. Darauf verteilt sich das  $^{133}\text{Xenon}$  in einem bekannten Verhältnis zwischen Blut und Hirngewebe. Nach Beendigung der Injektion wird das Blut der a. carotis interna, das ja dann praktisch keine Radioaktivität mehr enthält, das  $^{133}\text{Xenon}$  aus dem Hirngewebe auswaschen. Der Betrag des "Auswaschens", die Clearance, hängt von der Größe der Hirndurchblutung ab. Je höher die Clearance rate ist, desto größer ist der arterielle Blutdurchfluß und umgekehrt. Diese physikalische Grundlage veranschaulicht die folgende Skizze nach H a r p e r (26). Der Anstieg und die nachfolgende Clearance des radioaktiven Gases wird mit Hilfe von extrakranial aufgesetzten Szintillationsdetektoren über den interessierenden Regionen 12 Minuten lang verfolgt. Die Durchblutung wird aus den Clearancekurven in ml/100g/min berechnet.

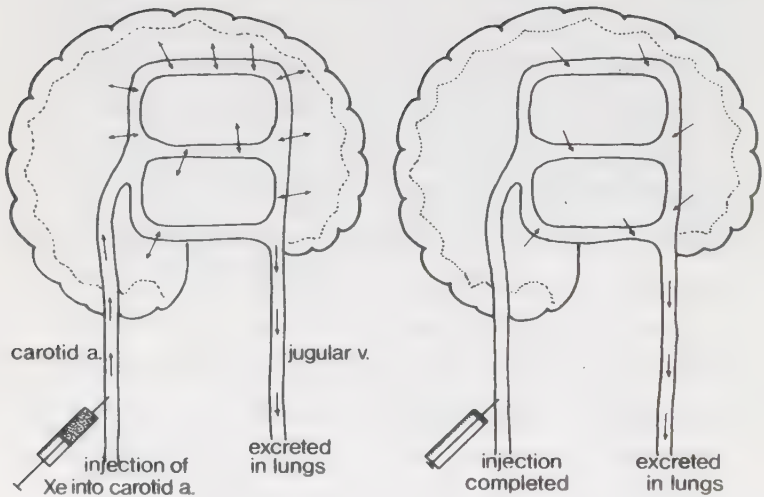


Abb.2: Prinzip der Clearance-Methode mit inertem Gas

Es sind also nicht die absoluten Werte der Isotopenkonzentration von Bedeutung, sondern nur der Betrag der Änderung der Radioaktivität während der Clearance-Periode (Zeiteinheit).

### 3.2 Eigenschaften des $^{133}\text{Xenon}$

Als Indikator für die Messung der regionalen Hirndurchblutung verwendeten wir  $^{133}\text{Xenon}$ . Wir bezogen es vom Radiochemical Centre in Amersham, Buckinghamshire, England. Die spezifische Aktivität von  $^{133}\text{Xenon}$  beträgt 2 - 10 Curie/  $\text{cm}^3$   $^{133}\text{Xenon}$ . Vom Radiochemical Centre wurden circa 10 mCi  $^{133}\text{Xenon}$  mit circa 12 ml isotoner Kochsalzlösung ins Gleichgewicht gesetzt und im Autoklaven nach den Bestimmungen der British Pharmacopoeia sterilisiert. Die radioaktive Reinheit beträgt 98 %  $^{133}\text{Xenon}$  (2 %  $^{133\text{m}}\text{Xenon}$  und Spuren von  $^{131\text{m}}\text{Xenon}$  und  $^{85}\text{Krypton}$ ). Die  $^{133}\text{Xenon}$ -lösung wird wöchentlich hergestellt und für den Gebrauch am folgenden Montag abgefertigt.

Warum ist  $^{133}\text{Xenon}$  für die Messung der regionalen Hirndurchblutung günstig?

1. Seine physikalische Halbwertszeit beträgt nur 5,27 Tage, d.h. die Strahlenbelastung des Patienten ist gering, das vor allem durch die sehr kurze biologische Halbwertszeit von nur 1,03 bis 1,95 Minuten (1).
2. Ist  $^{133}\text{Xenon}$  ein weicher  $\gamma$ -Strahler mit einer Energie von 0,081 MeV und einer Halbwertstiefe der  $\gamma$ -Strahlung von circa 0,025 cm Blei. Dies ermöglicht die Registrierung der Radioaktivität über dem intakten Schädel. Im Gegensatz dazu muß bei Ausnützung der  $\beta$ -Strahlung von  $^{85}\text{Krypton}$  die Hirnoberfläche freigelegt werden.
3. Erleidet es keine Änderung seiner chemischen Identität

während der Passage durch das Gehirn und ist jederzeit vom Organ quantitativ wieder zu erlangen (41, 71, 72).

4. Hängt demnach der Ein- und Austritt des  $^{133}\text{Xe}$  in bzw. aus dem Hirngewebe, wenn es mit dem arteriellen Blut dorthin gelangt, allein von der Löslichkeit und Diffusion ab (27).
5. Ist die Löslichkeit von  $^{133}\text{Xe}$  in Luft sehr viel höher als in Blut (Luft : Blut = 10 : 1 nach H a r p e r (26)). Dies bewirkt, daß das radioaktive Gas zum größten Teil in die Alveolarluft ausgeschieden wird, sobald es mit dem venösen Blut in die Lungen gelangt. Folglich gibt es keine effektive Rezirkulation.

### 3.3 Injektionsort und -methode

Das Isotop muß in die a. carotis interna der zu untersuchenden Hemisphäre und nicht in die a. carotis communis injiziert werden. Damit vermeidet man unerwünschte, das Ergebnis verfälschende Beimischung von extrazerebraler Radioaktivität. Die Punktion wurde bei Kombination der Hirndurchblutungsmessung mit einer Carotisangiographie mit einer herkömmlichen Kanüle nach B u c h t a l a durchgeführt. Bei alleiniger Bestimmung des zerebralen Blutdurchflusses punktierten wir die a. carotis interna direkt mit einer Nadel Nr.16. Die richtige Lage der Injektionsnadel konnte man auf dem Angiogramm feststellen, andernfalls

prüft man sie mit einer Kochsalzinjektion. Kommt es zu einer deutlichen blassen Verfärbung nur im Bereich des medialen Augenwinkels, nicht im Versorgungsgebiet der a. facialis, dann liegt die Nadel korrekt. In den meisten Fällen versorgen nämlich Äste der a. ophthalmica, die aa. palpebrales mediales, den nasalen Anteil des Augnlides.

Im Gegensatz zu anderen Autoren (26, 54) führten wir die Injektion des  $^{133}\text{Xe}$  rasch und schlagartig durch. Nur so kann man unliebsame Überlagerungen von Sättigungs- und Entsättigungskurven der verschiedenen Gewebekompartments vermeiden.

Die Injektion wurde manuell, aber ohne große Kraft ausgeführt, um eine Schädigung der Erythrozyten und damit eine Freisetzung von vasodilatatorischen Substanzen zu verhindern (69).

### 3.4 Strahlenbelastung

$^{133}\text{Xe}$  hat eine physikalische Halbwertszeit von 5,27 Tagen. Die biologische beträgt jedoch nur 1,03 Minuten bei gesunden Personen und 1,95 Minuten bei Patienten mit zerebralen Erkrankungen. Physikalische und biologische Vorgänge bestimmen die effektive Halbwertszeit. Diese beträgt für  $^{133}\text{Xe}$  in normalen Fällen 1,01 Minuten, in pathologischen 1,98 Minuten (1). Außerdem wird  $^{133}\text{Xe}$  von den Lungen sehr schnell ausgeschieden. Die Strahlendosis für die Lungen beträgt bei 2 Minuten langer Einatmung von  $^{133}\text{Xe}$  in einer Konzentration von  $1\text{mCi } ^{133}\text{Xe} / 11$

Einatemungsluft 70 millirad (7, 66). Die Dosis, die auf eine intravaskuläre Injektion von 0,4 mCi folgt, ist noch viel geringer (8). Patienten, die sich einer beidseitigen Carotisangiographie unterziehen müssen, bekommen ungefähr 20 Schädelröntgenaufnahmen, mit einer Strahlenbelastung des Schädels von circa 1,5 rad pro Aufnahme. Dies ist vielmal mehr als die Strahlung einer  $^{133}\text{Xe}$ -non-Injektion (26). Zum Vergleich kann auch angeführt werden, daß eine Indikatormenge von 20  $\mu\text{Ci}$   $^{131}\text{Jod}$  für Schilddrüsenuntersuchungen ungefähr eine Strahlendosis von 60 rad an die Schilddrüse abgibt (57). Da das ausgeatmete Gas in die Atmosphäre geht, ist die Strahlenbelastung für das Personal zu vernachlässigen. Infolge der enormen Verdünnung ist auch für die Bevölkerung die Strahlengefahr vernachlässigbar gering (57).

#### 4. Theoretische Grundlagen

##### 4.1 Physikalische Voraussetzungen

##### 4.1.1 A) Bedingungen in einem homogen durchströmten Gewebe

Der Austausch eines inerten Gases zwischen Blut und einem einzigen homogenen Gewebe, i, kann mit dem Fick'schen Prinzip, das das Gesetz der Erhaltung der Masse darstellt, ausgedrückt werden:

$$dQ_i = F_i dt (C_a - C_{vi}) \quad (1)$$

wo

$dQ_i$  die Änderung der Menge des inerten Gases im Gewebe  $Q_i$  im Zeitintervall  $dt$  ist,

$F_i$  der Blutstrom (unter der Annahme, daß arterieller Einstrom gleich dem venösen Ausstrom ist),

$i$  das Gewebe, das sein Blut mit beinhaltet. (Dieses macht nur wenige Prozent des Gesamtgewichtes aus,

$C_a$  die arterielle inerte Gaskonzentration und

$C_{vi}$  die inerte Gaskonzentration im venösen Blut des Gewebes  $i$  ist.

Da wir uns nur für ein einziges Gewebe interessieren, bedeutet das augenblickliche Diffusionsgleichgewicht (50) notwendigerweise, daß die Gewebekonzentration in allen Abschnitten  $C_i = \lambda_i \cdot C_{vi}$  ist;  $\lambda_i$  ist der Gewebe-Blut-Verteilungskoeffizient.

Da  $Q_i = C_i \cdot W_i$ , ergibt sich durch Einsetzen in die Gleichung (1)

$$dC_i \cdot W_i = F_i \cdot dt (C_a - C_i/\lambda_i) \quad (2)$$

$$\text{oder} \quad \frac{dC_i}{dt} = \frac{F_i}{W_i \cdot \lambda_i} (C_i - \lambda_i \cdot C_a) \quad (3)$$

$F_i/W_i$  ist die Durchblutung pro Gramm Gewebe =  $f_i$ .

Dies ist der Wert, den wir zu messen versuchen.

Nehmen wir eine Situation an, in der die initiale inerte Gaskonzentration im Gewebe  $C_i(0)$  ist, die Durchblutung konstant und  $C_a$  gleich Null ist. In diesem Fall tritt eine Entsättigung des Gewebes ein.

Durch Einsetzen dieser Bedingung in Gleichung (3) erhält man:

$$\frac{dC_i}{dt} = - \frac{f_i}{\lambda_i} \cdot C_i(0)$$

oder

$$\frac{dC_i}{C_i(0)} = - \frac{f_i}{\lambda_i} \cdot dt$$

$$\int_{C_i(0)}^{C_i} \frac{dC_i}{C_i(0)} = - \frac{f_i}{\lambda_i} \int_0^t dt$$

$$\ln \frac{C_i}{C_i(0)} = - \frac{f_i}{\lambda_i} \cdot t$$

$$C_i = C_i(0) \cdot e^{-\frac{f_i}{\lambda_i} \cdot t} \quad (4)$$

Diese Gleichung ist die bekannte monoexponentielle Clearance-Funktion einer hochdiffusiblen Substanz in einem homogen durchströmten Gewebe im Fließgleichgewicht (steady state), bei der der Logarithmus der Konzentration linear mit der Zeit abnimmt (50).

4.1.2 B) Bedingungen in einem inhomogen durchströmten Gewebe

Wenn man verschiedene Gewebe (n) mit demselben gleichzeitig betrachtet, kann man die gemischte Gewebekonzentration  $\bar{C}$  ausdrücken durch:

$$\bar{C} = \sum \frac{1}{\sum W_i} \left[ W_i \cdot C_i(0) \cdot e \left( -\frac{f}{\lambda} \cdot t \right) \right] \quad (5)$$

Dann gibt es zwei Möglichkeiten:

- a) Die anfängliche Konzentration ist identisch, oder
- b) nicht identisch in allen verschiedenen durchströmten Gewebeanteilen.

- a) Wenn die anfängliche Konzentration  $C_i(0)$  am Beginn der Clearance in allen Anteilen die gleiche  $C(0)$  ist, erhalten wir für die durchschnittliche Gewebekonzentration zu jeder Zeit:

$$\frac{\bar{C}}{C(0)} = \sum \frac{1}{\sum W_i} \cdot W_i \cdot e^{-\frac{f_i}{\lambda} \cdot t} \quad (6)$$

Der initiale Abfall dieser zusammengesetzten Kurve ist:

$$y'(0) = - \sum \frac{1}{\sum W_i} \cdot W_i \cdot \frac{f_i}{\lambda} \quad (7) \quad \text{oder}$$

$$y'(0) = - \frac{\bar{f}}{\lambda} \quad (8) \quad \text{da}$$

$$\sum \frac{1}{\sum W_i} \cdot W_i \cdot f_i = \bar{f}$$

So erhalten wir für die mittlere Durchblutung,  $\bar{F}$ , in ml/g/min in einem inhomogen durchströmten Gewebe:

$$\bar{F} = - y'(0) \cdot \lambda \quad \text{ml/g/min} \quad (9)$$

$$\bar{f} = -y'(0) \cdot \lambda \quad \text{ml/g/min} \quad (9)$$

Hier ist  $y'(0)$  der initiale Abfall der Kurve der relativen Konzentration  $\bar{C}/\bar{C}(0)$ . Es kann bestimmt werden, indem man den Logarithmus der Gewebekonzentration gegen die Zeit aufträgt und die Tangente zur Null-Linie zieht. Diese Linie,  $Z$ , stellt eine monoexponentiale Funktion dar:

$$Z = e^{-r \cdot T} \quad (10)$$

Sie hat den gleichen Abfall an der Null-Linie wie die zusammengesetzte Kurve (Gleichung 6), d.h.

$$r = -y'(0) = \frac{\bar{f}}{\lambda} \quad (11)$$

$$\text{Da } y'(0) = \ln \frac{\bar{C}}{\bar{C}(0)} \cdot \frac{1}{t} \quad (7)$$

$$\text{ist } \bar{f} = \lambda \cdot \ln \frac{\bar{C}}{\bar{C}(0)} \cdot \frac{1}{t}$$

Betrachtet man die Konzentration zu einem Zeitpunkt, an dem sie auf die Hälfte abgenommen hat, zur sogenannten Halbwertszeit,  $T_{1/2}$ , bekommt man:

$$\bar{f} = \lambda \cdot \ln \frac{1/2 \bar{C}(0)}{\bar{C}(0)} \cdot \frac{1}{T_{1/2}} \quad (12)$$

$$\bar{f} = \frac{\lambda \cdot \ln 2}{T_{1/2}}$$

(13)

Wie oben angeführt, erfordert die beschriebene "initial-slope"-Methode identische Sättigung in allen Anteilen des heterogen durchströmten Gewebes beim Einsetzen der Clearance.

- b) Die initiale Konzentration  $C_i(0)$  am Beginn der Clearance ist nicht identisch in allen Gewebekompartments.

Diese Bedingung liegt vor, wenn man die Injektion rasch durchführt. Man erhält damit am Ende der Injektion einen ungleichen Sättigungsgrad der Gewebe, da sich das Gehirn aus einer Vielzahl von verschiedenen und unterschiedlich rasch durchströmten Strukturen zusammensetzt, wie in Tierexperimenten nachgewiesen wurde (52). Die registrierte Clearancekurve ist dann nicht monoexponentiell, sondern eine Summe monoexponentieller Kurven, eine Summationskurve (39).

#### 4.2 2 - Kompartment-Analyse

K e t y und seine Mitarbeiter (52) haben an Tieren die Durchblutung der verschiedenen Strukturen des Gehirns durch Gewebeanalysen gemessen und dabei festgestellt, daß die weiße Substanz des Gehirns eine langsam durchströmte und relativ homogene Gewebephase darstellt. Demnach wird sie vom inerten Gas in viel langsamerem Maße gereinigt als die verschiedenen grauen Anteile. Nach Gleichung (5) kann man daher erwarten, daß die extrakranial aufgezeichnete Summationskurve nach einer gewissen Zeit  $T$  monoexponentiell wird.  $T$  wird dabei durch die Clearancebeiträge der

grauen Kompartments bestimmt (34). Auch die grauen Anteile kann man, da sie sich in ihrer Durchblutungsgröße nur wenig von einander unterscheiden, aber deutlich verschieden gegen die der weißen Substanz sind, vereinfachend zu der "grauen Substanz" des Gehirns zusammenfassen und sie als ein homogenes Gewebe betrachten. Damit erhält man bei der graphischen Analyse der Summationskurve nur zwei monoexponentielle Kurven, die man getrennt nach Gleichung (13) berechnen kann.

Die Bedeutung dieser 2-Phasen-Analyse ist noch umstritten, da es, wie bereits erwähnt, bedeutende Beweise gibt, daß die graue Substanz nicht vollkommen homogen ist und vom Kortex allein eine multiexponentielle Kurve erhalten werden könne (12, 28, 58). Ein Vergleich gleichzeitiger Messungen der kortikalen Durchblutung mittels  $\beta$ -Strahlen-Registrierung mit der schnellen Komponente einer  $\gamma$ -Clearancekurve beim Affen zeigt jedoch eine relativ gute Korrelation. Dies illustriert Abbildung 3 nach Harper u. J e n n e t t , 1967 (28). Trotz aller Einwände dürfte es eine berechtigte Annahme sein, daß die Werte der raschen und langsamen Komponente, wie man sie durch die 2-Kompartment-Analyse erhält, der Durchblutung der grauen bzw. der weißen Hirnsubstanz zugeordnet werden können (40).

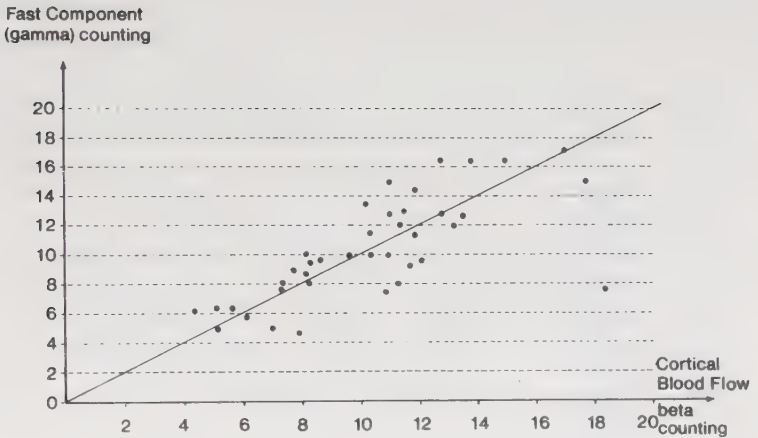


Abb.3: Vergleich von kortikaler Durchblutung ( $\beta$ -Registrierung) mit der schnellen Komponente der  $\gamma$ -Clearancekurve beim Affen. Die Identitätslinie wird gezeigt.  $r = 0,68$ ,  $p < 0,001$

#### 4.3 Der Gewebe:Blut-Verteilungskoeffizient $\lambda$ von $^{133}\text{Xenon}$

Der Gewebe:Blut-Verteilungskoeffizient ist als das Verhältnis der Gleichgewichtskonzentrationen von  $^{133}\text{Xenon}$  in 1g Gewebe und 1ml Blut definiert. Er wurde 1963 von Mallet und Veall (63) bestimmt und beträgt bei einem Hämoglobingehalt von 15g/100ml Blut für die graue Substanz ( $\lambda_g$ ) 0,8 und für die weiße Substanz ( $\lambda_w$ ) 1,50. Mit zunehmendem Hämatokrit nimmt er ab, da die Erythrozytenmembranen Lipide enthalten und  $^{133}\text{Xenon}$  in

gewissem Maße binden können. Die Abhängigkeit des Verteilungskoeffizienten vom Hämatokrit zeigt die folgende Abbildung nach Werten von H o e d t - R a s m u s s e n (34).

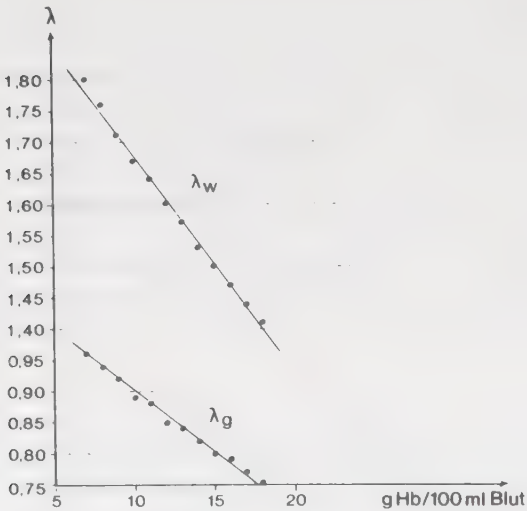


Abb.4: Abhängigkeit des Gewebe:Blut-Verteilungskoeffizienten von  $^{133}\text{Xenon}$  vom Hämatokrit

V e a l l und M a l l e t t gaben dafür eine Korrekturformel an:  $\lambda_{\text{Hb}} = \lambda_{50} \cdot \frac{0,744}{\frac{\text{Hb}}{34} + 0,487 (1 - \frac{\text{Hb}}{34})}$

$$\text{mit } \lambda_{50g} = 0,77 \quad \text{und} \quad \lambda_{50w} = 1,44 \quad (84)$$

Die Größe der Hirndurchblutung hängt somit auch vom Erythrozytengehalt des Blutes ab.

#### 4.4 Einfluß des arteriellen $P_{CO_2}$ auf die zerebrale Durch- blutung

Ein anderer Faktor, der den Blutdurchfluß des Gehirns sehr stark, ja ausschlaggebend, beeinflusst, ist die Sauerstoffsättigung des Gewebes bzw. der  $CO_2$ -Gehalt des arteriellen Blutes. Kohlendioxid wird im Stoffwechsel frei, - vermehrt sogar in ischämischen Arealen - und stellt die Hirngefäße weit. Eine strenge Beziehung zwischen zerebraler Durchblutung und arterieller Carbondioxid-Spannung beschrieben 1944 Noell und Schneider (70), Kety und Schmidt 1948 (49), Schmidt 1950 (79), Sokoloff 1959 (82) und Fieschi 1963 (11), um nur einige Autoren zu nennen. Verschiedene Wissenschaftler bewiesen experimentell durch genaue Zahlenangaben, daß  $CO_2$  ein starker Vasodilatator der Hirngefäße ist. Lassen bemerkte eine Zunahme der kortikalen Durchblutung um 80 % nach Inhalation von 8 %  $CO_2$  (57). Die gleiche Beobachtung machte Zülch (87). Nach Bernsmeier, Blömer und Schimmler genügt ein Anstieg des Kohlendioxids im Blut um 2 %, um den zerebralen Kreislauf um 35 % zu steigern (14).

Harper führte bei fünf Patienten Doppelbestimmungen der Hirndurchblutung durch, vor und nach passiver Hyperventilation. Sein Ergebnis lautet: Kortikale Durchblutung = 77 ml/100g/min bei einem  $P_{CO_2}$  von 43 mmHg, 45 ml/100g/min bei einem  $P_{CO_2}$  von 25 mmHg; d.h. bei Hyperventilation wird die kortikale Durchblutung um 42 % reduziert (26).

K e t y und S c h m i d t fanden in einem analogen Falle 1946 eine Verminderung des Blutdurchflusses des gesamten Gehirns um 35 % (47). Vergleichbare Werte erzielten auch G l a s s und H a r p e r (22).

I n g v a r (39) und auch H a r p e r , G l a s s und G l o v e r (25) fanden bei Katzen nach Hyperventilation die kortikale Durchblutung sogar um rund 60 % reduziert.

Voraussetzung für eine ausgeprägte Vasodilatation durch  $\text{CO}_2$  ist aber die noch funktionierende Vasomotorik und eine ausreichend weite arterielle Strombahn, also das Fehlen von zu starken arterio- und arteriolosklerotischen Veränderungen. Diese Verhältnisse stellt die folgende, nach G o t t s t e i n (23) veränderte Abbildung dar. Bei gefäßgesunden Personen nimmt die Hirndurchblutung unter  $\text{CO}_2$ -Atmung stark zu (siehe oben); bei schwerer Arteriosklerose hat Hyperventilation kaum noch einen Effekt. Einen klaren Beweis der vasodilatatorischen Wirkung des  $\text{CO}_2$  liefern Patienten mit chronischem Lungenemphysem, bei denen ja eine krankhafte Steigerung der arteriellen Kohlensäure vorliegt. Bei diesen Menschen ist die Hirndurchblutungsgröße stark erhöht, ganz besonders, wenn neben der Hyperkapnie noch eine ausgeprägte Hypoxämie besteht. Dieser hohen Durchblutungsgröße ist es zuzuschreiben, daß die Patienten mit chronischem Lungenemphysem trotz der deutlich verminderten Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes lange Zeit

ohne zerebrale Komplikationen leben (23).

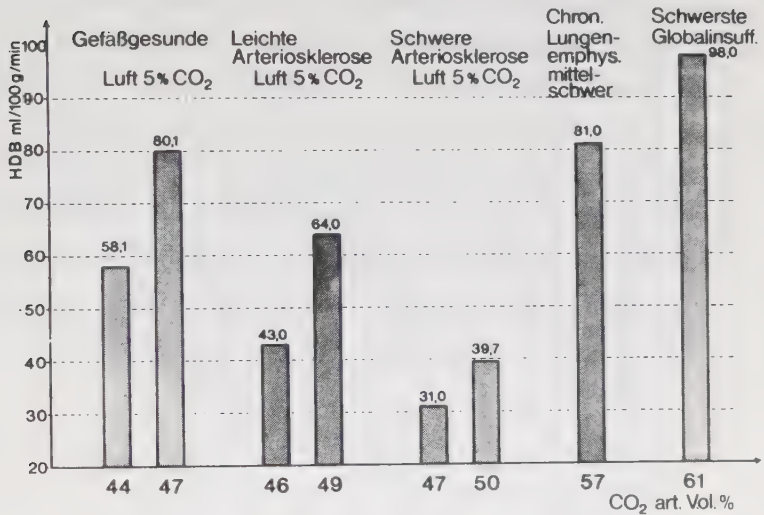


Abb.5: Einfluß von CO<sub>2</sub> auf die Hirndurchblutung bei verschiedenen Krankheitsbildern.

#### 4.5 Rezirkulation

Bei den theoretischen Überlegungen wurde als notwendige Voraussetzung angenommen, daß das <sup>133</sup>Xenon, hat es das Gehirn einmal mit dem venösen Blut verlassen, nicht mehr dorthin rezirkuliert. Diese Grundforderung trifft jedoch, streng korrekt, nicht zu, da ein geringer Betrag des Indikatorgases im Kapillarblut der Lungen zurück-

bleibt, nachdem es sich mit der Alveolarluft ins Gleichgewicht gesetzt hat. Von dort aus kann es dann in den gesamten Organismus rezirkulieren. Dieser Betrag ist jedoch sehr gering, da, wie bereits erwähnt, die Löslichkeit des  $^{133}\text{Xe}$ -nons in Luft 10mal höher ist als in Blut (26, 39); d.h. 90% des  $^{133}\text{Xe}$ ons, das die Lungen erreicht, werden in einem einzigen Zyklus mit normaler Ventilation ausgeschieden (39, 5). Daß die Rezirkulation tatsächlich minimal ist, kann experimentell nachgewiesen werden, indem man die gleiche Menge Radioaktivität, wie sie intraarteriell gespritzt wurde, in eine periphere Vene injiziert (39, 34). Das Ergebnis zeigt die folgende Darstellung nach Hoedt - Rasmussen (34).

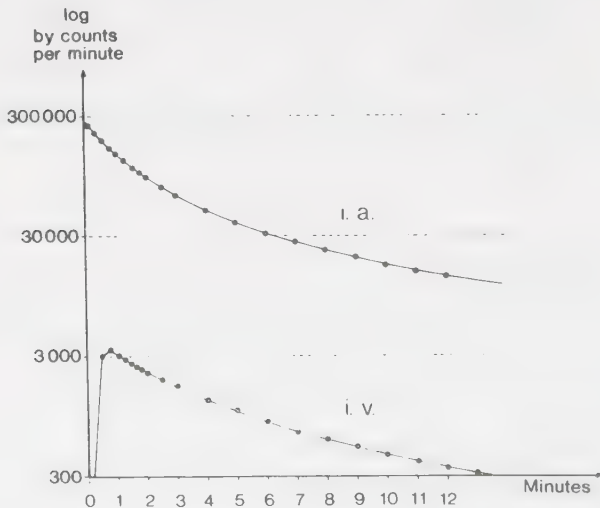


Abb.6: Zerebrale Clearance nach i.a. und i.v. Injektion der gleichen Menge  $^{133}\text{Xe}$ non

Die Rezirkulation ist jedoch nur bei Patienten mit normaler kardio-pulmonaler Funktion so gering. Jede krankhafte Einschränkung der Lungentätigkeit kann den Austausch des  $^{133}\text{Xe}$  zwischen venösem Blut und Alveolarluft behindern und damit eine unannehmbar hohe arterielle Rezirkulation bewirken (26).

Um eine möglichst geringe Rezirkulation zu erreichen, ist außerdem unbedingt notwendig, das radioaktive Gas in die a. carotis interna zu injizieren, da dann der größte Teil davon an das rasch und stark durchblutete Gehirn abgegeben wird. Nur ganz geringe Spuren erreichen die geringer durchbluteten Gebiete des Körpers, die das  $^{133}\text{Xe}$  länger speichern können (41).

Um die Rezirkulationsrate prozentual festzulegen, könnte man über dem Oberschenkel die Aktivität mitregistrieren. Nach 12 Minuten läßt sich der Rezirkulationswert genau bestimmen.

## 5. Experimenteller Teil

### 5.1 Registriergerät

Zur kontinuierlichen Registrierung und Aufzeichnung der ~~γ~~-Aktivitäten des der Clearance unterworfenen Gases verwendeten wir den Dualmeßstand der Firma Picker Corporation, Cleveland, Ohio.

Die für unsere Untersuchung wesentlichen Elemente des Gerätes sind folgende:

1. Zwei Szintillationszähler vom Typ 2801 F, die mit je einem thallium-aktivierten Natriumjodidkristall (1,5"Ø x 1,0" ) ausgerüstet waren. Der Gewebskegel, dessen -Aktivitäten registriert wurden, war begrenzt durch je einen  $20^{\circ}$  Flat-Field Kollimator bei einem Öffnungsdurchmesser von 65,5 mm. Diese Abmessungen des Kollimators ermöglichen es, bei der von uns gewählten Lokalisation der Zählrohre über frontal und parietal, den größten Teil der von einer a. carotis interna versorgten Hirnpartien zu "überblicken".
2. Ein Magnetbandspeicher, der es ermöglicht, die aufgenommenen Clearance-Kurven unter optimalen Bedingungen wiederzugeben.
3. Ein Direktschreibgerät, das die registrierten Aktivitäten der beiden Zähler getrennt linear auf ein spezielles Papier-raster überträgt. Dieses kann sowohl von den Zählrohren direkt als auch vom Magnetbandspeicher beschickt werden. Die Geschwindigkeit des Papierdurchlaufs ist mit dem Papierraster koordiniert, wodurch die Auswertung der gezeichneten Kurve hinsichtlich des Zeitfaktors ermöglicht wird.
4. Ein "Dual Ratemeter", mit dessen Hilfe 1. die Zeitkonstante, d.h. die Empfindlichkeit und 2. das "Range", d.h. der Meßbereich der Kurvenaufzeichnung gewählt werden können.
5. Ein "Puls Height Analyser", an dem das "Fenster", d.h. der Bereich der spezifischen Aktivität des verwendeten Isotops eingestellt werden kann, um einerseits die beste Ausbeute an Aktivität zu erzielen, und um andererseits den Einfluß störender Raumaktivitäten möglichst gering zu halten. (89)

## 5.2 Praktische Ausführung der HDB-Messung

### 5.2.1 Meßanordnung

Der Patient wird flach auf den Rücken gelagert. Die Kolimatoren des Meßgerätes werden frontal und parietal über der zu untersuchenden Hemisphäre angesetzt (s. Abb. 7).

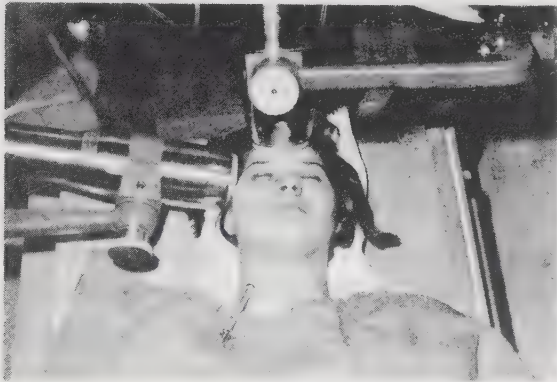


Abb. 7: Versuchsanordnung

Die Haut über der a. carotis betäubten wir lokal mit einer 2 %igen Novocaininjektion. Wir verzichteten auf eine Vollnarkose, da dadurch die zerebrale Durchblutung in allen Strukturen um ungefähr 30 % vermindert wird. Dies muß durch die Herabsetzung des Hirnstoffwechsels bedingt sein, da kein Blutdruckunterschied zwischen anästhesierten und nicht anästhesierten Patienten besteht. Durch Experimente an Katzen bestätigten dies L a n d a u und Mitarbeiter (47).

Anschließend wurde die a. carotis interna entweder mit einer Karotiskanüle nach B u c h t a l a oder direkt perkutan mit einer Nadel Nr.16 punktiert. Die richtige Position der Nadel stellten wir auf dem Karotisangiogramm bzw. mit einer Injektion von 10 ml Kochsalzlösung fest (s.o.). Durch die Punktionsnadel wurden schlagartig 400  $\mu$ Ci  $^{133}\text{Xe}$ on, das entspricht rund 0,5 ml  $^{133}\text{Xe}$ on-Kochsalzlösung, injiziert. Die Impulse des  $^{133}\text{Xe}$ ons im Gehirn wurden mit den beiden Szintillationsdetektoren registriert und mit einem Direktschreiber aufgezeichnet. Außerdem wurden sie gleichzeitig auf ein Magnetband gespeichert. So konnte man es später bei verändertem Impulszählbereich des Schreibers noch einmal abspielen, um eine optimale Ausnützung der Papierbreite und damit eine optimale Darstellung der Clearancekurve zu erreichen.

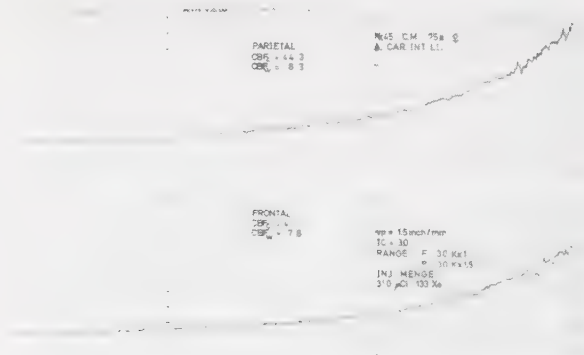


Abb.8: Clearance-Kurve

5.2.2 Betrachtet man die registrierte Kurve, fällt am Anfang gewöhnlich ein kurzes Plateau der maximalen Imulsrate auf. Es dauert ungefähr 3-4 Sekunden (34, 1). Dieses initiale Plateau nach einer intrakarotidealen Slug-Injektion wurde auch bei Autoren beschrieben, die nicht diffusible radioaktive Indikatoren verwendeten (11, 4). Es wird angenommen, daß dieses Plateau die komplette Ankunft des Isotopenbolus in der zu untersuchenden Region, wenige Sekunden vor dem deutlichen Start der Clearance, anzeigt. Diese Behauptung wird durch die Tatsache unterstützt, daß die minimale Zirkulationszeit zwischen a. carotis interna und v. iugularis interna annähernd 4 Sekunden beträgt (69). Manchmal wird auch vor dem Plateau ein sehr schneller Gipfel (1 sec) beobachtet, der dem Durchfluß des  $^{133}\text{Xe}$ -nons durch große Arterien zu anderen Arealen des Gehirns entspricht. Diesen Gipfel muß man unbeachtet lassen, da er nur den Durchfluß und nicht die Durchblutung anzeigt (34).

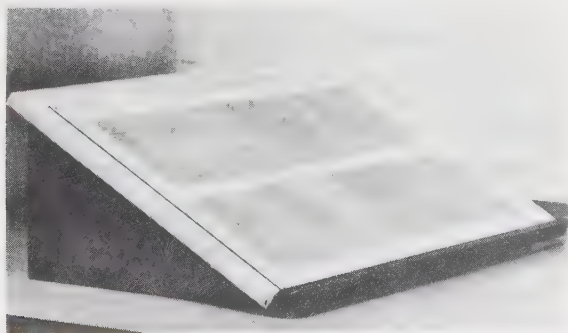


Abb.9: Umrechnungstafel von Inch in Zentimeter

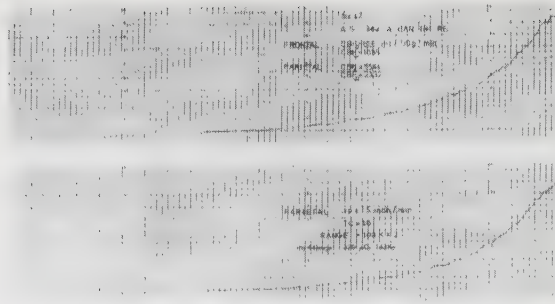


Abb.10: Clearance-Kurve unter der Umrechnungstafel

5.2.3 Die registrierte Kurve wurde graphisch analysiert. Dazu wird sie auf halblogarithmisches Papier übertragen. Da das Papier, auf dem die Kurve registriert wird in Inch, das semilogarithmische Papier jedoch in Zentimetern geeicht ist, fertigten wir eine Umrechnungstafel. Diese wird auf das Kurven-Papier aufgelegt und man kann dann die den Zentimetern entsprechenden Kurvenpunkte ablesen. Abbildung 10 veranschaulicht diese technische Vereinfachung. Man überträgt die Entsättigungskurve auf halb-logarithmisches Papier, die Zahl der Impulse auf die Ordinate gegen die Zeit in Minuten auf der Abszisse. Dadurch entsteht eine Kurve mit einem deutlichen Knick. Verbindet man die Punkte gegen Ende dieser Kurve, so erhält man ziemlich genau eine Gerade; d.h. das Ende der Kurve stellt, wie bei den theoretischen Überlegungen

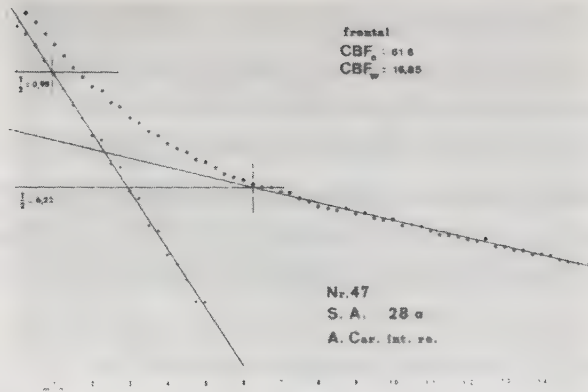


Abb.11: Graphische Analyse der Clearancekurve auf semi-logarithmischem Papier

bereits ausgeführt, eine monoexponentielle Funktion dar. Diese ordnet man der weißen Hirnsubstanz zu. Verlängert man diese Gerade bis zum Zeitpunkt Null, d.h. dem Beginn der Clearance, kann man die initiale Impulshöhe und nachfolgende Clearance der weißen Substanz genau ablesen. Analog der 2-Kompartiment-Analyse nach Lassen (57) muß man den extrapolierten Anteil der Kurve von der durch die Szintillationsdetektoren registrierten Summationskurve subtrahieren. Auf diese Weise erhält man eine zweite, steilere Gerade, die die Durchblutung der grauen Substanz darstellt. Wenn die Summationskurve so analysiert wurde, kann man die Halbwertzeiten der <sup>133</sup>Xenonkonzentration in der grauen ( $T_{1/2\ g}$ ) und in der weißen Substanz

(  $T_{1/2\ w}$  ) leicht ablesen.

5.2.4 Unter Verwendung der Gewebe:Blut-Verteilungskoeffizienten für graue und weiße zerebrale Substanz,  $\lambda_g$  und  $\lambda_w$ , die in Abbildung 4 angegeben sind, wird Gleichung (13) angewandt. Für die regionale Durchblutung der grauen ( $rHDB_g$ ) und der weißen Substanz ( $rHDB_w$ ) erhält man:

$$rHDB_g = 100 \cdot \lambda_g \cdot \frac{0,693}{T_{1/2g}} \quad \text{ml/100g/min}$$

$$rHDB_w = 100 \cdot \lambda_w \cdot \frac{0,693}{T_{1/2w}} \quad \text{ml/100g/min}$$

Die gesamte Hirnsubstanz setzt sich aus ungefähr 3/5 graue und 2/5 weiße Substanz zusammen (9, 34, 39, 74). Die mittlere Hirndurchblutung kann man also durch Addition von 60 %  $rHDB_g$  und 40 %  $rHDB_w$  berechnen. Diese Werte stimmen gut mit denen von Lassen und Munk von 1955 überein, als sie mit Hilfe von  $^{85}\text{Krypton}$ -Inhalation die durchschnittliche Durchblutung des gesamten Gehirns gemessen hatten (53).

Auch mit den Ergebnissen von Kety, die mit der Stickoxidulmethode erzielt wurden, sind sie durchaus vergleichbar.

## 6. Ergebnisse

### 6.1 Patientengut

Wir bestimmten die regionale Hirndurchblutung an 88 Patienten. Alle zeigten neurologische Symptome, die die Messung der lokalen Hirndurchblutung klinisch bedeutsam erscheinen ließen. Bei den meisten Patienten wurde gleichzeitig eine Karotisangiographie durchgeführt, sodaß die a. carotis nur einmal punktiert werden mußte.

Wir teilten die Patienten in vier verschiedene Gruppen ein:

Gruppe I faßt alle "Normalpersonen" zusammen. Darunter fallen alle Patienten mit ungeklärten neurologischen Symptomen, z.B. Krampfanfälle, wenn dabei alle anderen neurologischen Untersuchungen, Röntgenaufnahme des Schädels, Karotisanziogramm,  $\gamma$ -Szintigramm des Gehirns, Elektroenzephalogramm und Echoenzephalogramm und Pneumenzephalogramm negativ waren. Man beachte jedoch: Diese "Normalpersonen" sind alle nicht symptomlos und man kann sie deshalb nur bedingt repräsentativ für gesunde Personen betrachten.

Gruppe II umschließt alle Patienten mit entzündlichen und degenerativen zerebralen Prozessen, d.h. Patienten mit (Meningo) enzephalomyelitis und Arteriosklerose der Hirngefäße.

Gruppe III beinhaltet alle Personen mit Kompressionsphänomenen des Gehirns. Diese waren entweder durch einen Hirntumor, ein Hirnödem oder eine intra-

kranielle Blutung bedingt.

Gruppe IV umfaßt Personen mit partiellen oder totalen Verschlüssen eines zerebralen Gefäßes.

Die Patientengesamtzahl verteilt sich in folgendem Verhältnis auf die einzelnen Gruppen:



Abb.12: Gruppeneinteilung der Patienten.

Bei den Personen der Gruppe I wurden folgende Diagnosen gestellt:

- 1 x ohne Befund,
- 1 x Migräne und Angstneurose,
- 2 x Vegetative Dystonie,
- 9 x Zerebrale Krampfanfälle unklarer Genese,
- 3 x Bewußtseinsverlust ungeklärter Genese,
- 3 x Hemispastik ungeklärter Genese,
- 3 x Postkommotionelle Beschwerden,
- 1 x Multiple Frakturen der Schädelbasis,
- 1 x Zustand nach Subarachnoidalblutung,
- 2 x Zustand nach Subduralblutung,
- 2 x Psychische Alteration und
- 2 x Diabetisches Spätsyndrom.

Diese Zusammenstellung zeigt nochmals deutlich, daß es

sich bei den Patienten der Gruppe I nicht um gesunde Menschen, sondern um Personen mit neurologischen Symptomen, jedoch ohne entsprechenden objektiven Befund handelt. Dies erklärt die relativ große Schwankungsbreite der Durchblutungsgröße.

## 6.2 HDB-Werte der einzelnen Gruppen

6.2.1 Als durchschnittliche Werte für die Durchblutung der grauen und der weißen Hirnsubstanz sowie für die mittlere Durchblutung bei Normalpersonen ergab sich bei uns:

|               | rHDB $\pm$ s   |                 |
|---------------|----------------|-----------------|
| Sub-<br>stanz | Region         |                 |
|               | frontal        | parietal        |
| grau          | 73,3 $\pm$ 9,6 | 73,9 $\pm$ 11,0 |
| weiß          | 17,4 $\pm$ 4,8 | 19,1 $\pm$ 5,3  |
| mittel        | 50,9 $\pm$ 6,4 | 51,9 $\pm$ 8,0  |

Tab.1: Mittelwerte der Hirndurchblutung bei Normalpersonen

Die Durchblutung der grauen Substanz ist also ungefähr 4 mal so hoch wie die der weißen (40). Die Werte für die mittlere Hirndurchblutung liegen bei den meisten anderen Autoren in ähnlicher Größenordnung (1, 6, 19, 26, 35, 37, 39, 40, 43, 59, 67, 86, 87). K e t y und S c h m i d t erzielten mit ihrer nun bereits klassischen Stickoxidulmethode einen Wert von 54,0  $\pm$  12 ml/100g/min; sie führten ihre Bestimmungen jedoch nur an gesunden jungen Männern durch (48). Auch die getrennten Werte für die Durchblutung der grauen und der weißen Substanz stimmen mit denen

anderer Autoren überein (1). Die Einzelwerte ergeben eine deutliche Gauß'sche Verteilungskurve. Dabei liegen innerhalb von  $\bar{x} \pm s$  folgende Prozentzahlen der Einzelwerte:

|               | innerhalb von $\bar{x} \pm s$ |          |
|---------------|-------------------------------|----------|
| Sub-<br>stanz | Region                        |          |
|               | frontal                       | parietal |
| grau          | 79,3 %                        | 68,9 %   |
| weiß          | 65,5 %                        | 75,9 %   |
| mittel        | 82,8 %                        | 75,9 %   |

Tab.2: Prozentsatz der Einzelwerte innerhalb der Streubreite  $\bar{x} \pm s$

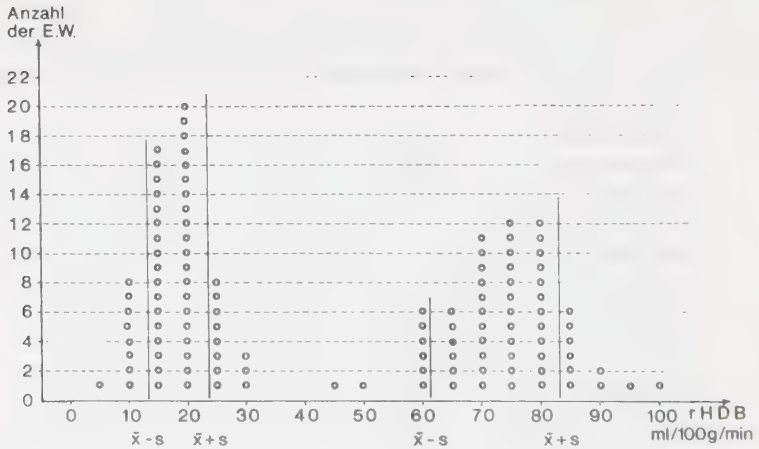


Abb.13: Verteilungskurve der Einzelwerte bei Gruppe I

6.2.2 In der Gruppe II, die die entzündlichen und degenerativen Prozesse zusammenfaßt, ergeben sich folgende Mittelwerte:

|               | rHDB $\pm$ s   |                 |
|---------------|----------------|-----------------|
| Sub-<br>stanz | Region         |                 |
|               | frontal        | parietal        |
| grau          | 60,5 $\pm$ 9,2 | 61,0 $\pm$ 10,0 |
| weiß          | 16,0 $\pm$ 5,0 | 18,0 $\pm$ 5,3  |
| mittel        | 42,7 $\pm$ 6,3 | 43,5 $\pm$ 6,2  |

Tab.3: Mittelwerte der Hirndurchblutung bei Gruppe II

Auch diese Einzelwerte weisen eine Normalverteilung auf.

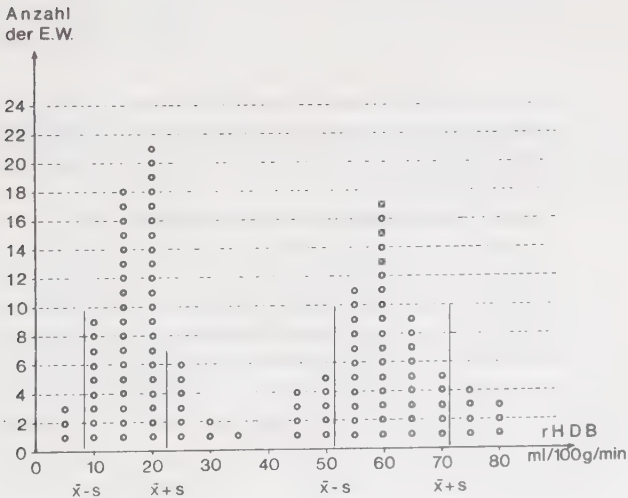


Abb.14: Verteilungskurve der Einzelwerte bei Gruppe II

Die relativ große Standardabweichung erklärt sich wiederum aus der Inhomogenität der Gruppe. Wenn Meningitiden, Enzephalitiden und vor allem alle Schweregrade der Arteriosklerose der Hirngefäße zusammengefaßt werden, kann sich kein vollkommen einheitlicher Wert ergeben.

6.2.3 Bei den Patienten der Gruppe III, von denen die meisten an einem Hirntumor litten, berechneten wir als durchschnittliche Durchblutungsgröße folgende Werte:

|               | rHDB $\pm$ s    |                 |
|---------------|-----------------|-----------------|
| Sub-<br>stanz | Region          |                 |
|               | frontal         | parietal        |
| grau          | 52,6 $\pm$ 13,0 | 55,4 $\pm$ 10,9 |
| weiß          | 16,2 $\pm$ 4,1  | 18,0 $\pm$ 4,4  |
| mittel        | 38,4 $\pm$ 10,1 | 40,4 $\pm$ 7,4  |

Tab.4: Mittelwerte der Hirndurchblutung bei Gruppe III

Die allgemeine Erniedrigung der Werte ist wohl durch die Zunahme des Schädelbinnendruckes bedingt. G ä n s h i r t und T ö n n i s sagen, daß die Hirndurchblutung bei Zunahme des Schädelinnendruckes um 1 Grad im Mittel um 6,3 ml/100g/min absinkt (17). Bei Gruppe III ist die Gauß'sche Verteilung bereits nicht mehr so klar ersichtlich wie bei den vorhergehenden Gruppen. Dies ist jedoch erstens durch die geringere Anzahl der Fälle (19) bedingt. Zweitens ist für die Durchblutung die Größe und Lokalisation des Tumors von großer Bedeutung. Diese Gesichts-

punkte blieben jedoch bei der Berechnung der Mittelwerte unberücksichtigt.

Auffallend ist, daß die Durchblutung der grauen Substanz viel mehr reduziert ist als die der weißen. Die kortikale Durchblutung ist im Mittel gegenüber dem Normalwert um 26,6 % vermindert, der Blutdurchfluß der weißen Substanz nur um 6 %. Sehr deutlich zeigt dieses Ergebnis der Befund eines 76jährigen Patienten, der an einem angiographisch und szintigraphisch gesichertem, etwa apfelgroßem, inoperablen Hirntumor litt.  $rHDB_g$  betrug nur noch 38,2 und 33,6 ml/100g/min (frontal und parietal). Im Gegensatz dazu war die  $rHDB_w$  mit 16,6 und 15,5 ml/100g/min kaum vermindert.

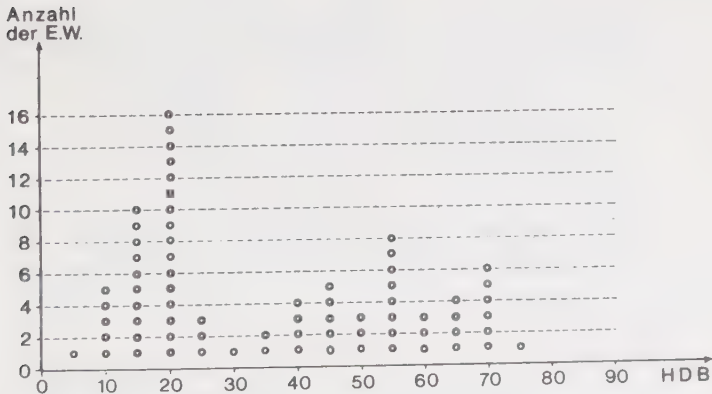


Abb.15: Verteilungskurve der Einzelwerte bei Gruppe III

6.2.4 Als Gruppe IV faßten wir Patienten mit intrakraniellen Gefäßverschlüssen zusammen. Wir berechneten hier zwar ebenfalls einen Mittelwert; er ist jedoch nur bedingt repräsentativ zu werten. Es hat doch sehr unterschiedlichen Einfluß auf die Durchblutung, welches Gefäß verschlossen ist, ob es partiell oder total undurchgängig ist und ob suffiziente Kollateralen vorhanden sind. D ' A m i c o gibt aber Werte an, die durchaus mit den unseren vergleichbar sind (1). Auffallend ist auch hierbei wieder, daß die weiße Hirnsubstanz offensichtlich weniger betroffen wird.

Die Zahl der Patienten ist in dieser Gruppe so gering (7) und die Fälle sind von so unterschiedlicher Schwere, daß ich gar nicht versuchen will, eine Normalverteilungskurve aufzuzeichnen. Die Mittelwerte lauten:

|               | rHDB $\pm$ s    |                 |
|---------------|-----------------|-----------------|
| Sub-<br>stanz | Region          |                 |
|               | frontal         | parietal        |
| grau          | 54,8 $\pm$ 14,3 | 57,4 $\pm$ 12,7 |
| weiß          | 16,0 $\pm$ 3,7  | 17,3 $\pm$ 2,2  |
| mittel        | 39,4 $\pm$ 8,4  | 41,4 $\pm$ 7,8  |

Tab.5: Mittelwerte der Hirndurchblutung bei Gruppe IV

6.2.4.1 An Hand einer Krankengeschichte möchte ich darstellen, daß bei einem einseitigen intrakraniellen Gefäßverschuß die Gefäße der gesunden Hemisphäre die kranke nach einiger

Zeit über den circulus arteriosus Willisii mitversorgen können.

Der Patient Otto H., 68 Jahre alt, bemerkte Ende Dezember 1967 eine zunehmende Konzentrationsschwäche. Schreiben und Sprechen fielen ihm immer schwerer. Anfang Februar 1968 war dann fast vollständige motorische und sensorische Aphasie, Agnosie, Alexie und Agraphie eingetreten. Zeitweise litt der Patient auch unter Parästhesien des rechten Armes und des rechten Beines. Das Karotisangiogramm rechts vom 23.2.1968 zeigte einen Verschuß der a. carotis interna sinistra und eine Versorgung der linken Hemisphäre über die a. cerebri anterior communicans. Die gleichzeitig über den beiden Parietalregionen bestimmte Hirndurchblutung zeigte die erstaunlichen Werte von:

| <u>parietal rechts</u> | <u>parietal links</u>                      |
|------------------------|--------------------------------------------|
| $\text{rHDB}_g = 77,0$ | $\text{rHDB}_g = 72,0 \text{ ml/100g/min}$ |
| $\text{rHDB}_w = 23,4$ | $\text{rHDB}_w = 21,2$                     |
| $\text{rHDB}_m = 55,6$ | $\text{rHDB}_m = 51,6$                     |

Die Durchblutung des linken Parietallappens war also nur ganz wenig niedriger als die des gesunden rechten. Nur setzte die Clearance der linken Seite 6 Sekunden später als die der rechten ein. Diese Zeitdifferenz entspricht in etwa der Zirkulationszeit des Gehirns (65, 85).

D ' A m i c o machte bei Patienten mit einer Thrombose der a. carotis interna ähnliche Erfahrungen.

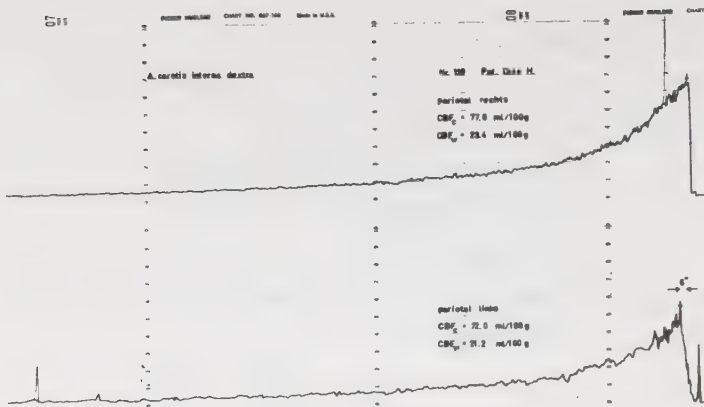


Abb.16: Clearancekurven parietal links und parietal rechts bei Verschuß der a. carotis interna sinistra. Beachte den verzögerten Start der Clearance links!

6.2.5 Stellt man die Ergebnisse der Gruppen I - IV zusammen, so erhält man folgende Übersicht. Diese graphische Darstellung zeigt deutlich, was wir mittels Student-Test bestimmten: Die Durchblutungswerte der grauen Substanz sind in allen drei pathologischen Gruppen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 0,1 % signifikant verschieden gegenüber den Werten bei "Normalpersonen". Die

weiße Substanz zeigt dagegen in keiner Gruppe signifikante Unterschiede der Durchblutungswerte. Offensichtlich betrifft eine Mangeldurchblutung bevorzugt die graue Substanz des Gehirns.

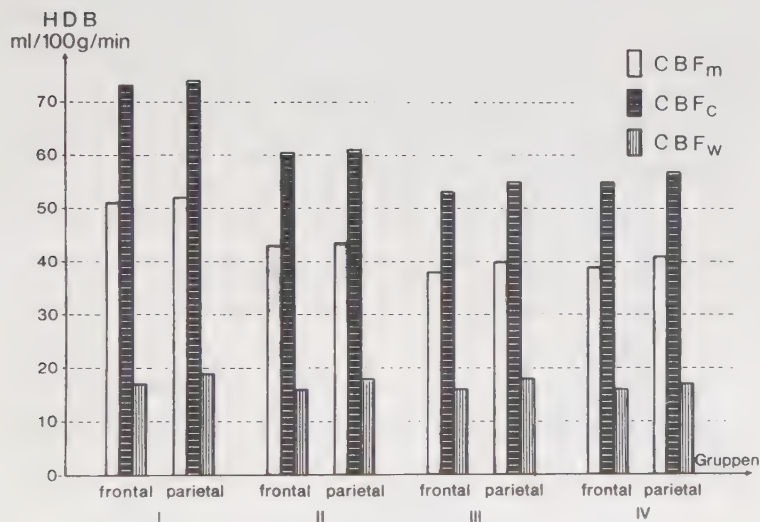


Abb.17: Zusammenstellung der Hirndurchblutungswerte in den Gruppen I - IV

## 7. Hirndurchblutung bei Arteriosklerose der zerebralen Gefäße

Von den zahlreichen Problemen, die sich bei Beschäftigung mit der Hirnzirkulation ergeben, möchte ich im folgenden das aktuelle Gebiet der Hirndurchblutung bei "Zerebralsklerose" herausgreifen und etwas eingehender betrachten. (Ich bin mir bewußt, daß der Ausdruck "Zerebralsklerose" nicht korrekt ist, da ja nicht das Zerebrum verkalkt, sondern nur die es versorgenden Gefäße; trotzdem will ich das Wort verwenden, da es allgemein im klinischen Sprachgebrauch verwendet wird.)

Es ist allgemein anerkannt, daß bei Arteriosklerose der Hirngefäße die mittlere zerebrale Durchblutung eine Minderung erfährt ( 10, 16, 18, 35, 39, 41, 43, 62, 76, 87, 31 ). Um die Ursachen dieser Herabsetzung erkennen zu können, muß man notwendigerweise erst die physiologischen Faktoren, die die Hirndurchblutung beeinflussen, rekapitulieren.

- 7.1 Neben den Faktoren von seiten des Blutes (besonders  $P_{CO_2}$  und Blutdruck) und der Gewebe (besonders  $P_{O_2}$  ) hat die intramurale Eigenregulation der Hirngefäße große Bedeutung ( 73, 80 ). Diese **vasal** und **metabolisch** gesteuerte Eigenregulation der **Zerebralgefäße** behütet unser Gehirn vor den gewaltigen **Durchblutungsänderungen**, die es durchmachen müßte, wenn die Zirkulation den großen Schwankungen des Blutdruckes und Herzminutenvolumens folgen wollte. Es ist zu bedenken, daß das Herzminutenvolumen

z.B. von 6 auf 20 oder 30 l bei Belastung ansteigen kann, und daß der Blutdruck bei psychischer und körperlicher Belastung eine Erhöhung um 50 bis 150 mmHg erfahren kann (23). Lange Zeit nahm man an, daß die Hirndurchblutung passiv dem Blutdruck folge. Diese Auffassung beruhte auf den Ergebnissen tierexperimenteller Untersuchungen, die in tiefster Narkose und nach umfangreichen Gefäßoperationen durchgeführt wurden; nach Eingriffen also, die das feine Spiel der Regulation sehr stark störten. Würde es aber so sein, daß die Höhe des Blutdrucks die Größe der Hirndurchblutung bestimmt, so müßte diese beim Hypertoniker größer sein als beim Normotoniker oder gar beim Hypotoniker (23). Dies ist aber, wie eine Abbildung nach G o t t s t e i n (23) zeigt, nicht der Fall.

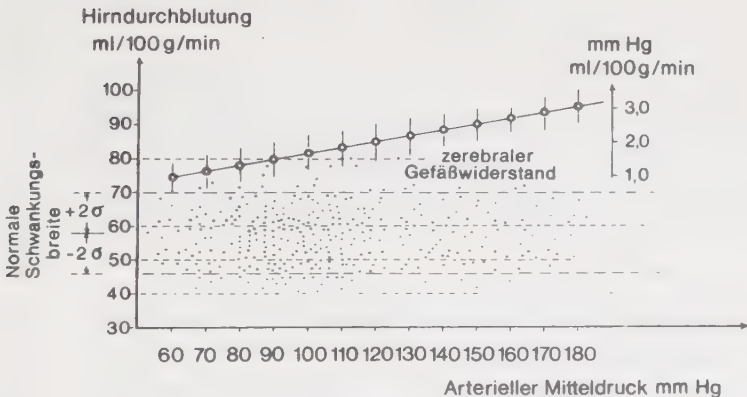


Abb.18: Hirndurchblutung und zerebraler Gefäßwiderstand in Abhängigkeit vom Blutdruck

Die Skizze zeigt, daß die Hirndurchblutungsgröße bei unbeeinflussten Hypo-, Normo- und Hypertonikern im gleichen Größenbereich liegt.

Dieses Verhalten ist durch die Eigenregulation der glatten Gefäßmuskulatur bedingt. Sie wurde bereits vor 60 Jahren von B a y l i s s beschrieben und besagt, daß sich die Gefäße bei niederem endovasalen Druck weiter und bei hohem Gefäßinnendruck enger stellen.

- 7.2 Eben diese Eigenregulation ist bei sklerotischen Gefäßen mehr oder weniger stark eingeschränkt; denn "starre Rohre lassen natürlich weniger Vasomotorik zu als gesunde" (23).

Bei gefäßgesunden Personen bleibt die Durchblutung des Gehirns bis zu einem Wert des systolischen Blutdrucks von 70 mmHg konstant (23, 73).

Erst wenn der Blutdruck weiter absinkt, ist die Regulationsbreite der Hirngefäße überfordert. Die zerebrale Durchblutung fällt ab und bewirkt die Symptome einer drohenden Ohnmacht.

Die 70 mmHg-Druckschwelle stellt jedoch keine scharfe Grenze dar; dies gilt vor allem für Arteriosklerotiker. Bei Kranken mit jahrelang bestehendem Hypertonus und den darauf zurückzuführenden schweren

atheromatösen Gefäßveränderungen kann die kritische Druckschwelle sehr viel höher, z.B. bei einem Mitteldruck von 120 mmHg, liegen. D.h. bei diesen Patienten kann eine Drucksenkung z.B. auf 160/100 mmHg bereits zu einer Minderdurchblutung des Gehirns und damit zu Kollapserscheinungen, Lähmungen u.ä. führen. Solche akuten Blutdrucksenkungen sind die wichtigsten Ursachen für die flüchtige, also intermittierende zerebrale Ischämie. Dabei kann die Ursache des Blutdruckabfalls sehr verschieden sein, z.B. Herzschlagunregelmäßigkeiten, Herzinsuffizienz, ein Infekt, die vagale Phase der Nacht, eine körperliche oder psychische Belastung usw. (23). Zusammenfassend kann man sagen, daß Arteriosklerose der zerebralen Gefäße eine Mangel durchblutung des Gehirns bewirkt

1. durch Verlust an Elastizität,
2. durch Einengung des Lumens.

7.3 Die Ursachen, die für sich allein oder im Zusammenhang mit anderen die Arteriosklerose hervorrufen, sind, so zahlreich wie umstritten. Zu den wichtigsten sollen die altersbedingte Abnützung der Gefäße und die arterielle Hypertension zählen.

7.3.1 Die Altersarteriosklerose nimmt jenseits des 50. Lebensjahres deutlich zu (23). Dies erkennen wir auch auf der folgenden Abbildung, die die Meßwerte unserer Durchblutungsanalysen von 76 Patienten wiedergibt.

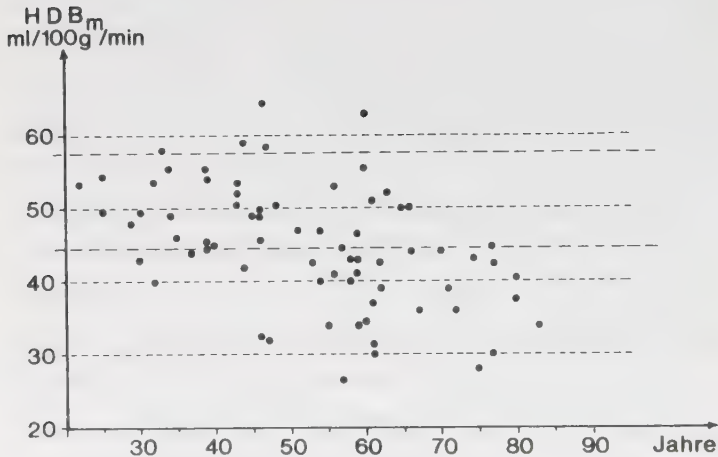


Abb.19: Relation zwischen Größe der Hirndurchblutung und Alter

All diese untersuchten Personen litten unter Kopfschmerzen, Schwindel und ähnlichen Beschwerden. Bis zum 5. Jahrzehnt lag die Durchblutungsgröße im normalen Schwankungsbereich. Mit zunehmendem Alter maßen wir jedoch in steigender Zahl verminderte Durchblutungswerte. Daß diese Altersgrenze nicht scharf gezogen werden kann, ist klar. Denn "der Mensch ist so alt wie seine Gefäße", wie der französische Arzt C a z a l i s (1840 bis 1909) feststellte. Dieses Alter muß jedoch nicht mit dem Geburtsre-

gister übereinstimmen; ein Patient ist z.B. stark vorgealtert, der andere hat mit 70 Jahren noch jugendlich zarte Hirngefäße.

7.3.2 Es ist auch bekannt, daß insbesondere Menschen mit einem fixierten Hypertonus gefährdet sind, mit zerebralen Gefäßkomplikationen zu erkranken, die zu Lähmungen oder gar zum Tode führen. Pathologisch-anatomisch entsprechen diese einer ausgeprägten Arteriosklerose der Hirngefäße (3, 41, 61, 83, 33). Daß "Zerebralsklerose" gehäuft bei Hypertonikern auftritt, zeigt auch die folgende Abbildung, die die Mittelwerte für systolischen und diastolischen Blutdruck bei "Normalpersonen" und den verschiedenen Formen der zerebralen Arteriosklerose enthält.

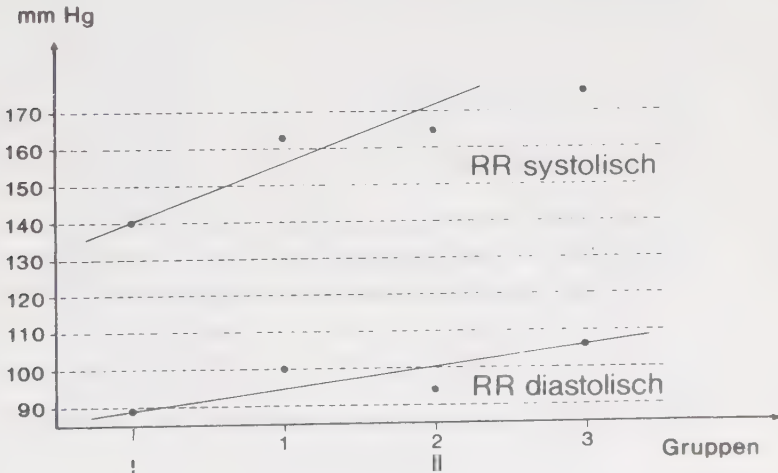


Abb.20: Höhe des Blutdrucks bei gefäßgesunden und Arteriosklerotikern

7.4 Will man versuchen, etwas Genaueres über die Hirndurchblutung bei Atheromatose der zerebralen Gefäße auszusagen, so muß man sie unbedingt in verschiedene Schweregrade unterteilen. Diese Einteilung ist nicht einfach, da das klinische Bild der "Zerebralsklerose" sehr polymorph ist und es oft an objektiven Befunden fehlt. Einzig und allein die Karotisangiographie stellt einen objektiven Anhaltspunkt dar. Man kann sich demnach etwa an folgender Tabelle orientieren:

| Gruppe           | S y m p t o m e                                                                                                                                                                    | Angiologisch                                                                                    |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1<br><br>schwach | leichte Ermüdbarkeit<br>gesteigerte Reizbarkeit<br>Schwindel<br>Verlust der Merkfähigkeit<br>Interesselosigkeit                                                                    | geringe<br>Kaliberschwan-<br>kungen                                                             |
| 2<br><br>mittel  | 1 +<br><br>Affektlabilität<br><br>Schlafstörungen<br><br>mittelgradige Demenz                                                                                                      | starke<br>Kaliberschwan-<br>kungen,<br>periphere Gefäß-<br>abbrüche,<br>geringe<br>Schlängelung |
| 3<br><br>stark   | 1 + 2 +<br><br>starke Demenz<br>Psychosen<br>motorische Syndrome:<br>a) extrapyramidal<br>b) pseudobulbär paraly-<br>tisch<br><br>arteriosklerotische Muskel-<br>starre, Parkinson | hochgradige<br>Kaliberschwan-<br>kungen,<br>starke Gefäß-<br>schlängelung<br>Hirnatrophie       |

Tab.6: Klinische Gruppensymptome der Cerebralsklerose nach Schweregraden

Die, wie bereits erläutert, bei Arteriosklerose häufig eintretende intermittierende zerebrale Ischämie teilten wir je nach Ausmaß und Dauer der Ausfallserscheinungen den verschiedenen Schweregraden zu. So wurde bei einem 61jährigen Patienten mit einer plötzlich auftretenden flüchtigen Sprachstörung (= Ausfall der a. cerebri media), Dysdiadochokinese rechts und herabgesetzter grober Kraft rechts eine leichte Arteriosklerose der Hirngefäße diagnostiziert. An einer bereits mittelgradigen Sklerosierung der zerebralen Gefäße schien uns ein 59jähriger Patient zu leiden, bei dem am Vortag der Hirndurchblutungsmessung plötzlich morgens eine Hemiparese rechts eintrat. Auch der II. und III. Ast des Nervus facialis waren gelähmt. Außerdem zeigte das Karotisangiogramm ausgeprägte Kaliberschwankungen und geringe Schlingelung der Gefäße. Meines Erachtens ein typischer Fall von schwerer "Zerebralsklerose" war ein 77jähriger Patient. Bei ihm trat 1965 plötzlich Aphasie und eine totale rechtsseitige Lähmung ein, die sich in der Folgezeit nicht besserte. Am 28. Januar 1968 verschlechterte sich sein Zustand plötzlich deutlich. Das am gleichen Tag gefertigte Angiogramm der zerebralen Gefäße zeigt diese stark geschlängelt. Auch deutliche Zeichen von Hirnatrophie waren zu sehen. Bei diesem Patienten lag also keine intermittierende, sondern eine plötzlich einsetzende, dann aber fortschreitende Ischämie des Gehirns vor.

7.5 Unter dem gesamten Kollektiv unserer Patienten, bei denen zwischen Januar 1967 und Februar 1969 eine Bestimmung der

regionalen Hirndurchblutung durchgeführt wurde, waren 47 Personen mit verschieden stark ausgeprägter Arteriosklerose der zerebralen Gefäße. Nach oben angeführter Tabelle teilten wir sie in Schweregrade ein und erhielten folgende Ergebnisse für die Mittelwerte und die Standardabweichung:

| regionale Hirndurchblutungsmessung in ml/100g/min |               |            |            |
|---------------------------------------------------|---------------|------------|------------|
| Schwere-<br>grad                                  | Sub-<br>stanz | Region     |            |
|                                                   |               | frontal    | parietal   |
| 1<br><br>schwach                                  | grau          | 62,5 ± 7,1 | 64,1 ± 6,9 |
|                                                   | weiß          | 15,9 ± 3,6 | 18,2 ± 4,6 |
|                                                   | mittel        | 43,8 ± 4,5 | 45,4 ± 3,8 |
| 2<br><br>mittel                                   | grau          | 52,7 ± 6,9 | 53,9 ± 5,4 |
|                                                   | weiß          | 14,7 ± 4,7 | 16,4 ± 5,2 |
|                                                   | mittel        | 37,4 ± 5,3 | 39,0 ± 3,2 |
| 3<br><br>schwer                                   | grau          | 50,4 ± 9,8 | 44,7 ± 9,5 |
|                                                   | weiß          | 14,0 ± 4,5 | 12,5 ± 3,0 |
|                                                   | mittel        | 35,9 ± 6,6 | 31,8 ± 5,6 |

Tab.7: Mittelwerte der Hirndurchblutung bei den verschiedenen Schweregraden der Zerebralsklerose

Die Werte sind mit denen anderer Autoren gut vergleichbar (18, 35, 39). Die Abbildung 21 möchte sie graphisch veranschaulichen.

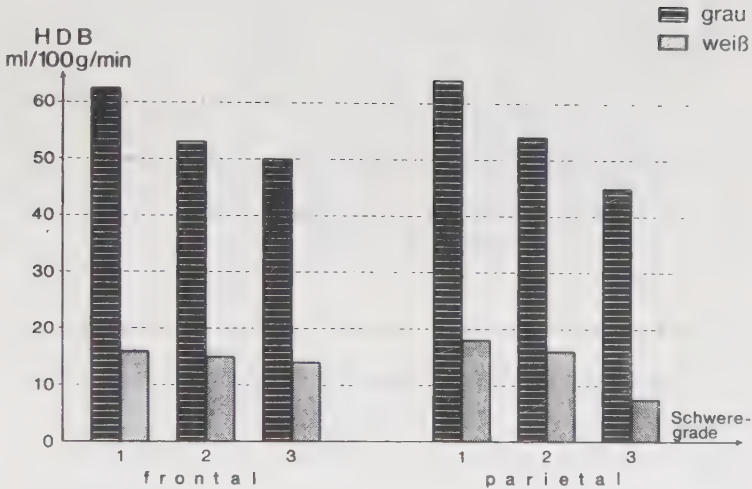


Abb.21: Abhängigkeit der Größe der Hirndurchblutung von der Schwere der Arteriosklerose

Bei diesen Ergebnissen ist auffallend, daß die Durchblutungswerte der weißen Substanz deutlich weniger vermindert sind als die der grauen Substanz. Wenn man diese Reduzierung gegenüber den Durchblutungswerten bei Normalpersonen in Prozent berechnet, wird diese Tatsache noch deutlicher:

| Grad | Sub-<br>stanz | Region  |          |
|------|---------------|---------|----------|
|      |               | frontal | parietal |
| 1    | grau          | 15      | 13       |
|      | weiß          | 9       | 5        |
| 2    | grau          | 28      | 27       |
|      | weiß          | 16      | 14       |
| 3    | grau          | 31      | 39       |
|      | weiß          | 20      | 35       |

Tab.8: Verminderung der Hirndurchblutungswerte bei Zerebralsklerotikern in Prozent der Normalwerte

Weiterhin scheint auch die Durchblutung sowohl der grauen als auch der weißen Substanz bei leichter und mittelgradiger Arteriosklerose frontal stärker vermindert als parietal. Dies könnte Ausdruck einer beginnenden Auflösung der Persönlichkeit sein. Der Unterschied ist jedoch mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 30 bis 70 % in keiner Weise signifikant.

Wie bei den Gruppen I bis IV besteht auch bei den verschiedenen Schweregraden der "Zerebralsklerose" zwischen den einzelnen Werten der grauen Durchblutung ein signifikanter Unterschied mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 0,1 %. Die Durchblutungswerte der weißen Substanz differieren jedoch nicht signifikant untereinander. Dies ist wohl eine Folge ihrer allgemein nur geringen Erniedrigung.

Warum ist jedoch die Blutversorgung der weißen Substanz weniger vermindert als die der grauen? Man möchte annehmen, die die graue Substanz versorgenden Gefäße würden in stärkerem Maße verkalken. Diese Erklärung trifft jedoch nicht zu, da die Sklerosierung intrakranieller zerebraler Gefäße nach Z ü l c h eine ausgesprochene Rarität dar-

stellt. Unter 500 sehr genau untersuchten Fällen von Hirngefäßerkrankungen, bei wohl einigen Tausend Hirnsektionen, konnte er nur in einem Fall eine bereits makroskopisch tast- und sichtbare Verkalkung der a. basilaris feststellen (88).

Wahrscheinlich ist es einfach so, daß ein Gewebe, das stärker durchblutet ist (die graue Substanz), bei einem Minderangebot an Blut mehr in Mitleidenschaft gezogen wird als ein weniger gut durchblutetes Gewebe (die weiße Substanz).

8. Als Nebebefund bestimmten wir an 14 Patienten die Durchblutung des extrazerebralen Gewebes des Schädels. Wir punktierten dazu die a. carotis externa. Das weitere Verfahren war identisch mit dem zur Messung der Hirndurchblutung. Als Mittelwerte erhielten wir:

frontale Region

$6,6 \pm 4,2$

parietale Region

$6,9 \pm 4,2 \text{ ml/100g/min}$

## 9. Diskussion

Mit der in der vorliegenden Arbeit dargelegten Methode von L a s s e n und I n g v a r 1963 (57) kann man die regionale Durchblutung der grauen und der weißen Hirnsubstanz getrennt quantitativ bestimmen. Tierversuche bekräftigen eine deutliche 2-Phasen-Einteilung der Clearancekurve, d.h. eine Repräsentation der grauen ( nuklearen )

und der weißen Substanz (34). Eine detaillierte Diskussion der physiologischen Grundlage dieses Modells wurde in einer Reihe von Artikeln gegeben, welche vom "Internationalen Symposion über die regionale zerebrale Durchblutung" in Lund, Schweden, 1965 berichten (40).

In allen unseren Fällen wurde die a. carotis interna direkt perkutan punktiert. Dadurch wird die extrazerebrale Kontamination umgangen. Diese stellt bei der Stickoxidmethode eine mögliche Fehlerquelle dar, da das venöse Blut aus dem bulbus iugularis superior nicht rein intrazerebraler Herkunft ist. S h e n k i n und seine Mitarbeiter entdeckten bei der Untersuchung der zerebralen Venendrainage mehrere vv. emissariae und Verbindungen zwischen dem intra- und dem extrazerebralen Drainagesystem (81). Auch L a s s e n machte ähnliche Beobachtungen (55).

#### 9.1 Zu den Meßwerten:

Wir gingen von der berechtigten Vereinfachung aus, daß sich das Gehirn aus nur zwei verschieden rasch durchströmten Gewebeanteilen zusammensetzt. Damit erhielten wir für die Durchblutung der grauen Substanz bei Gefäßgesunden einen Wert von 73 ml/100g/min. Die Durchströmung der weißen Substanz war mit 18 ml/100g/min nur ungefähr 1/4 so hoch. Diese Ergebnisse stimmen mit den Werten anderer Autoren gut überein (35, 1, 86). Der Wert für die durchschnittliche Durchblutung des Gehirns als Ganzes war 51 ml/100g/min.

Die Ergebnisse anderer Autoren waren auch damit gut vergleichbar (1, 6, 19, 26, 35, 37, 39, 40, 43, 59, 67, 86, 87). K e t y und S c h m i d t fanden eine mittlere zerebrale Durchblutung von 54 ml/100g/min bei gesunden jungen Männern (48). Auch in den pathologischen Gruppen erzielten wir mit den anderen Autoren gut übereinstimmende Ergebnisse (1, 18, 87).

## 9.2 Zur Methodik:

9.2.1 Ein großer Vorteil der Clearance-Methode gegenüber anderen Techniken liegt in ihrer schnellen Durchführbarkeit. Die lästigen Blutgasanalysen, wie sie bei der klassischen Stickoxidul-Methode notwendig sind, fallen weg. Die Durchblutungswerte können in kurzer Zeit aus der Clearancekurve berechnet werden.

Der größte Gewinn bei der Methode von L a s s e n und I n g v a r ist jedoch die Möglichkeit, örtliche Durchblutungsstörungen des Gehirns feststellen zu können, welche bei Messung der totalen Hirndurchblutung, wie bei K e t y , untergehen (26).

9.2.2 Gegen die Methode könnte man einwenden, daß konstante Gewebe:Blut-Verteilungskoeffizienten für graue und weiße Substanz,  $\lambda_g$  und  $\lambda_w$ , angenommen werden; d.h. eine schrankenfreie gleichmäßige Diffusion des Indikators in das Hirngewebe wird vorausgesetzt. Im neurochirurgischen Krankengut kommen jedoch Schrankenstörungen aller Schweregrade vor. So resorbiert z.B. ödematöses Hirngewebe bis zu 35 %, Gewebe aus Hirntumoren bis zu 75 % mehr  $N_2O$  als

normales Hirngewebe (30).

Auch die Abhängigkeit des Gewebe:Blut-Verteilungskoeffizienten vom Hämatokrit ist ein gewisser Unsicherheitsfaktor, wenn ein konstantes  $\lambda$  verwendet wird. Berücksichtigt man diese Beziehung nach Abbildung 4, so bedeutet das Mehrarbeit bei der Berechnung.

Der Einfluß des arteriellen Kohlensäurepartialdrucks auf die Größe der Hirndurchblutung ist eindeutig (22, 23, 25, 26, 39, 47, 49, 57, 70, 79, 82, 87). Um ganz genaue Werte für die Durchblutung zu erhalten, müßte man demnach bei jedem Patienten den  $\text{Pa}_{\text{CO}_2}$  bestimmen und in der Berechnung berücksichtigen. Da es darauf ankam, zum Zeitpunkt der Untersuchung die Korrelation zum klinischen Beschwerdebild zu erfassen, ist der auf  $\text{CO}_2$  unkorrigierte Wert berechtigt.

Ursprünglich wurde zur Isotopen-Clearance-Methode das  $\beta$ -Strahlen entsendende inerte Gas  $^{85}\text{Krypton}$  verwendet. 1963 ersetzten es G l a s s und H a r p e r (22) durch den  $\gamma$ -Strahler  $^{133}\text{Xenon}$ . Damit konnte die vorher notwendige Kraniotomie umgangen werden. Zwei Nachteile hat diese Modifikation jedoch auch: Erstens ist die Lokalisation der Meßstellen nicht mehr so genau (38, 39). Zweitens ist die arterielle Rezirkulation von  $^{133}\text{Xenon}$ , nachdem es das Gehirn verlassen hat, etwas größer als die des  $^{85}\text{Krypton}$ . Hat doch  $^{85}\text{Krypton}$  einen Luft:Blut-Verteilungskoeffizienten von 20; bei  $^{133}\text{Xenon}$  ist er dagegen nur 10. Trotzdem ist die Rezirkulation nur bei Patienten mit gestörter Lungenfunktion von Bedeutung (26, 34).

Alle bisher erwähnten Nachteile der Methode können entweder vernachlässigt oder durch Korrekturfaktoren berücksichtigt werden. Für zwei Angriffspunkte der Kritik gibt es jedoch heute noch keine optimale Lösung.

Der eine Punkt ist die Notwendigkeit einer Karotispunktion (26, 57, 87). Dies ist besonders bei arteriosklerotisch veränderten Gefäßen nicht immer leicht. Z ü l c h fürchtet außerdem, daß sie für den oft schwer kranken Patienten zu strapaziös sei und ihm dadurch schaden könnte (87). Das Ziel vieler Wissenschaftler ist daher, die Karotispunktion durch eine intravenöse Injektion oder Inhalation des Isotopenindikators zu umgehen.

Eine Inhalationsmethode entwickelten M a l l e t t und V e a l l 1963 (63). Das inerte Gas  $^{133}\text{Xe}$  wird 5 Minuten lang inhaliert. Aufnahme und nachfolgende Clearance (über 20 Minuten) werden durch extrazerebrale  $\gamma$ -Strahlen-Registrierung über dem intakten Schädel verfolgt. Die Methode ist besonders bestechend, da sie völlig atraumatisch ist. Zweifach mußte jedoch Kritik geübt werden, so daß die Methode bisher nur begrenzt brauchbar ist. Einerseits enthält die Methode eine beträchtliche Rezirkulation von radioaktivem Gas im arteriellen Blut und andererseits erscheint die Radioaktivität des Schädels als Summe der Radioaktivitäten von Gehirn und Weichteilen sowie anderen Kopfgeweben. Die beiden systematischen Fehlerquellen sind additiv und verursachen eine empfindliche Verminderung der Durchblutungswerte (20). Trotz Einführung

eines Korrekturfaktors (Messung der Radioaktivität der Atemungsluft) durch M a l l e t t und V e a l l 1965 (64) sind die Werte der Hirndurchblutung unannehmbar gering (27). Eine Zusammenstellung von J e n s e n und Mitarbeitern soll dies beweisen. Sie bestimmten die zerebrale Durchblutung an 8 Patienten mittels der intraarteriellen Injektion und mittels der Inhalation von  $^{133}\text{Xenon}$  (Tab.8).

| Nr   | Pt   | Sex | Age | Flow <sub>grey</sub> |                | Flow <sub>white</sub> |                | Flow <sub>mean</sub> |                | Ap <sub>CO<sub>2</sub></sub> |                |
|------|------|-----|-----|----------------------|----------------|-----------------------|----------------|----------------------|----------------|------------------------------|----------------|
|      |      |     |     | ml/g                 |                | ml/g                  |                | ml/g                 |                | mmHg                         |                |
|      |      |     |     | Inha-<br>la-<br>tion | Injec-<br>tion | Inha-<br>la-<br>tion  | Injec-<br>tion | Inhala-<br>tion      | Injec-<br>tion | Inha-<br>la-<br>tion         | Injec-<br>tion |
| 1    | G.W. | f   | 48  | 0,47                 | 0,64           | 0,10                  | 0,18           | 0,32                 | 0,46           | 32                           | 36             |
| 2    | A.W. | f   | 58  | 0,48                 | 0,63           | 0,13                  | 0,19           | 0,32                 | 0,45           | 33                           | 42             |
| 3    | G.S. | f   | 43  | 0,38                 | 0,85           | 0,08                  | 0,22           | 0,26                 | 0,60           | 42                           | 42             |
| 4    | E.M. | f   | 54  | 0,37                 | 0,86           | 0,14                  | 0,23           | 0,28                 | 0,61           | 44                           | 44             |
| 5    | M.P. | m   | 47  | 0,46                 | 0,86           | 0,10                  | 0,15           | 0,32                 | 0,62           | 42                           | 40             |
| 6    | O.A. | m   | 32  | 0,48                 | 0,61           | 0,08                  | 0,19           | 0,32                 | 0,44           | 43                           | 48             |
| 7    | H.L. | m   | 44  | 0,43                 | 0,73           | 0,09                  | 0,16           | 0,30                 | 0,50           | 39                           | 41             |
| 8    | P.B. | m   | 45  | 0,37                 | 0,85           | 0,07                  | 0,19           | 0,25                 | 0,62           | 43                           | 43             |
| Mean |      |     |     | 0,43                 | 0,75           | 0,10                  | 0,19           | 0,30                 | 0,54           |                              |                |

Tab.8: Vergleich zwischen den mit der Methode von M a l l e t t und V e a l l (Inhalation) und den mit intraarteriellen Injektionsmethode erhaltenen Werten der Hirndurchblutung.  
(Bezogen auf g Hirn)

Demnach dürfte die Inhalationsmethode von M a l l e t t und V e a l l heute noch für quantitative Messungen der Hirndurchblutung von fraglichem Wert sein (42).

Die andere Möglichkeit, die Karotispunktion zu umgehen, ist eine intravenöse Injektion eines Isotops. J o n e s verwendete dazu einen nicht gasförmigen Indikator,  $^{131}\text{Jod}$ -antipyrin (44). Aber auch dabei kann die Rezirkulation im arteriellen Blut nicht vermieden werden. Somit ist die Methode nicht geeignet für quantitative Messungen.

Der zweite kritische Punkt der  $^{133}\text{Xenon}$ -Clearance-Methode ist die noch ungenaue Lokalisation der erfaßten Hirnareale; denn auch bei dieser Technik entstehen noch weitgehend "Globalwerte". Man kann zwar grobe Differenzierungen der einzelnen Hirnregionen machen, z.B. Frontal- und Parietallappen, aber feine Lokalisationsunterschiede kann man nicht durchführen. L a s s e n und I n g v a r versuchten, die Lokalisation zu präzisieren, indem sie 8 bis 16 Szintillationsdetektoren benutzten. Aber dabei muß es zu Überlagerungen der einzelnen erfaßten Areale kommen.

Die einzige Möglichkeit, Hirndurchblutungswerte mit genauester Lokalisation zu erhalten, scheint die Entwicklung einer leistungsfähigen Isotopenkamera zu sein.

Wenn man alle diese Vor- und Nachteile der Clearance-Methode gegeneinander abwägt, erscheint uns die geschilderte Methode derzeit die beste zu sein, um die regionale Hirndurchblutung quantitativ zu messen.

## 10. Zusammenfassung

Die Isotopen-Clearance-Methode von L a s s e n und I n g v a r (54) in der Modifikation von G l a s s und H a r p e r (22) zur quantitativen Messung der regionalen Hirndurchblutung beim Menschen wird beschrieben. Zur Berechnung des regionalen Blutflusses wird die 2-Kompartiment-Analyse der Clearancekurve verwendet. Die Messung wurde an insgesamt 87 Patienten durchgeführt. Sie wurden in vier Gruppen eingeteilt:

Gruppe I : Gesunde Personen (30),

Gruppe II : Patienten mit entzündlichen und degenerativen zerebralen Gefäßveränderungen (30),

Gruppe III: Patienten mit Kompressionsphänomenen des Gehirns (19),

Gruppe IV : Patienten mit intrakraniellen Gefäßverschlüssen (8).

Für Gruppe I erhielten wir folgende Ergebnisse:

$$rHDB_g = 73 \text{ ml/100g/min } (s = \pm 10,3)$$

$$rHDB_w = 18 \text{ ml/100g/min } (s = \pm 5,0)$$

$$rHDB_m = 51 \text{ ml/100g/min } (s = \pm 7,2)$$

In den pathologischen Fällen fanden wir die Durchblutung der grauen Substanz in allen Gruppen signifikant ( $2 p < 0,001$ ) vermindert. Die Durchströmung der weißen Substanz war dagegen in keinem Fall signifikant reduziert ( $0,4 < p < 0,5$ ). Das Problem der Hirndurchblutung bei Arteriosklerose der zerebralen Gefäße wurde unter Einteilung in Schweregrade näher untersucht. Auf ihre ätiologischen Faktoren, besonders Alter und Hypertonus, wurde eingegangen. In der Diskussion werden die verschiedenen Vor- und Nachteile der geschilderten Meßmethode gegeneinander abgewogen.

## 11. Literatur

- (1) D'AMICO, P.  
M. MINAZZI:  
Il flusso sanguigno cerebrale studiato con  $Xe^{133}$  in soggetti normali ed in pazienti affetti da trombosi della carotide interna.  
Riv. Pat. Nerv. Ment., 87:376-386, 1966.
- (2) BAKER, A. B.,  
A. LANONNE:  
Cerebrovascular disease: VII. A study of etiologic mechanisms.  
Neurology 11:23, 1961.
- (3) BAUER, R. B., S. SHEEHAN,  
N. WECHSLER, J. S. MEYER:  
Arteriographic study of sites incidence and treatment of arteriosclerotic cerebrovascular lesions.  
Neurology 12:698, 1962.
- (4) BERG, D. v. d.,  
J. H. v. d. DRIFT:  
Measurement of the cerebral circulation with radioactive isotopes. Hirnkreislauf in Forschung und Klinik. I. Internationales Salzburger Symposion 1962, herausgegeben von H. Bertha. 156-164.  
Graz, 1962.
- (5) CHIDSEY, C. A., H. W.  
FRITTS, A. HARDEWIG,  
D. W. RICHARDS, A. COUR-  
NAND:  
Fate of radioaktiv  $^{85}$ Krypton intravenously in man.  
J. appl. Physiol. 14:63-66, 1959.
- (6) CRONQUIST, S.:  
Intracranieller Druck, EEG und Hirndurchblutung bei einem Fall von Status epilepticus.  
Acta neurochirurg. 16:167-168, 1967.

- (7) DOLLERY, C.T., P. HUGH-JONES, C.M.E. MATTHEWS: Use of radioactive Xenon for studies of regional lung function.  
Brit.med.J., 2:1006-1016, 1962.
- (8) DOLLERY, C.T., J.F. FOWLER, P. HUGH-JONES, C.M.E. MATTHEWS, H.B. WEST: The preparation and use of radioactive oxygen, carbon monoxide and carbon dioxide for investigation of regional lung function and their comparison with Xenon-133.  
Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung, Vol.5. 1963.  
Vorträge am Gasteiner internationalen Symposium 1962, edited by K. Fellinger and R. Höfer, pp.88-103.  
Urban und Schwarzenberg, München. (Suppl. to Strahlentherapie 53).
- (9) ECONOMO, C.v., G.N. KOSKINAS: Die Zytoarchitektonik der Großhirnrinde des erwachsenen Menschen.  
Wien 1925.
- (10) FAZEKAS, J.F., R.W. ALMAN, A.N. BESSMAN: Cerebral physiology of the aged.  
Amer.J.med.Sci. 223:245-257, 1952.
- (11) FIESCHI, C., A. AGNOLI, E. GALBO: Effects of carbon dioxide on cerebral hemodynamics in normal subjects and in cerebrovascular disease studied by carotid injection of radioalbumin.  
Circ.Res. 13:436, 1963.

- (12) FIESCHI, C., G. ISAACS, S.S. KETY: On the question of heterogeneity of the local blood flow in grey matter of the brain.  
Blood flow through organs and tissues. Edited by W.H. Bain and A.M. Harper. Edinburgh: Livingstone. 1967.
- (13) FOG, M.: Om piaarteriernes vasomotoriske reaktioner, Copenhagen, Munksgaard.  
Quoted by Lassen, N.A., 1959.  
Cerebral blood flow and oxygen consumption in man.  
Physiol. Rev., 39:183, 1959.
- (14) FONTAINE, R.: Die zerebrale Durchblutung, Einführung.  
MMW. 25: 1489-1491, 1968.
- (15) FORBES, H.S.: The cerebral circulation. I: observation and measurements of pia vessels.  
Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.), 19:751, 1928.
- (16) FREYHAN, F.A., R.B. WOODFORD, S.S. KETY: Cerebral blood flow and metabolism in Psychoses of senility.  
J. nerv. ment. Dis., 113:449-456, 1951.
- (17) GÄNSHIRT, H., TÖNNIS: Acta neurochirurg. 16, 1967.

- (18) GERAUD, J., A. BES, M. DELPLA, J.-P. MARC-VERGNES, B. GUIRAUD: Measurement of regional cerebral blood flow by intra-carotid injection of Xenon 133 in cerebral vascular accidents. Acta neurol. scand. 41:Suppl 14:169-175, 1965.
- (19) GERAUD, J., A. BES, M. DELPLA, J.-P. MARC-VERGNES: Les méthodes de mesure du débit sanguin cérébral chez l'homme. La technique au krypton 85. Path. Biol. 12:335-346, 1964.
- (20) GERAUD, J., A. BES, J.-P. MARC-VERGNES: Die zerebrale Durchblutung. Methoden zur Untersuchung des Gehirnkreislaufs. MMW 25:1494-1496, 1968.
- (21) GIBBS, F. A.: A thermoelectric blood flow recorder in the form of a needle. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 31:141-146, 1933.
- (22) GLASS, H. J., A. M. HARPER: Measurement of regional blood flow in cerebral cortex of man through intact skull. Brit. Med. J. 1:593, 1963.
- (23) GOTTSTEIN, U.: Physiologie und Pathophysiologie des Hirnkreislaufs. Med. Welt 15:715-726, 1965.
- (24) GRAYSON, J.: Internal calorimetry in the determination of thermal conductivity and blood flow. J. Physiol. 118:54-72, 1952.

- (25) HARPER, A.M., H.J. GLASS, M.M.GLOVER: Measurement of blood flow in the cerebral cortex of dogs by the clearance of krypton<sup>85</sup>. Scot.med.J.6:12-17, 1961.
- (26) HARPER, A.M., H.J. GLASS, J.L. STEVEN, A.H. GRANAT: The measurement of local blood flow in the cerebral cortex from the clearance of xenon<sup>133</sup>. J.Neurol.Neurosurg.Psychiat., 27:255-258, 1964.
- (27) HARPER, A.M.: Measurement of cerebral blood flow in man. Scot.med.J., 12:349-60, 1967.
- (28) HARPER, A.M., W.B. JENNETT: Blood flow through organs and tissues. Edited by W.H. Bain and A.M. Harper. Edinburgh: Livingstone, 1967.
- (29) HENSEL, H.: Meßkopf zur Durchblutungsregistrierung an Oberflächen. Pflüg.Arch.ges.Physiol. 268: 604-606, 1959.
- (30) HERMANN, H.D.: Messung der Hirndurchblutung mit der Isotopenverdünnungsmethode. Acta neurochirurg. 15:193-201, 1966.
- (31) HEYMAN, A., J.L. PATTERSON, T.W. DUKE, L.L. BATTEY: The cerebral circulation and metabolism in arteriosclerotic and hypertensive cerebrovascular disease. New Engl.J.Med., 249:223-229, 1953.
- (32) HILL, L.: The physiology and pathology of the cerebral circulation. London: Churchill, 1896.

- (33) HIRSCH, W., E. GAUMITZ:      Syndrom Hypertonie.  
Med.Klinik 15:706-711, 1969.
- (34) HOEDT-RASMUSSEN, K.,      Regional cerebral blood flow  
E. SVEINSDOTTIR, N.A.      in man determined by intra-ar-  
LASSEN:      terial injection of radioactive  
inert gas.  
Circ.Res.18:237-247, 1966.
- (35) HOEDT-RASMUSSEN, K.:      Regional cerebral blood flow  
in man measured externally fol-  
lowing intra-arterial admi-  
nistration of  $^{85}\text{Kr}$  or  $^{133}\text{Xe}$   
dissolved in saline.  
Acta neurol.scand.41:Suppl 14:  
65-68,
- (36) HOFF, H.:      Einleitungsreferat.  
Der Hirnkreislauf in Forschung  
und Klinik. II.Internationales  
Salzburger Symposion, herausge-  
geb.von O.Eichhorn, Wien, 1964.
- (37) HOYER, S., K.BECKER:      Hirndurchblutung und Hirnstoff-  
wechsel bei neuropsychiatri-  
schen Kranken.  
Der Nervenarzt 37:322-324, 1966.
- (38) INGVAR, D.H., N.A.      Quantitative determination of  
LASSEN:      regional cerebral blood-flow in  
man.  
Lancet 2:806-807, 1961.
- (39) INGVAR, D.H., N.A.      Regional blood flow of the ce-  
LASSEN:      rebral cortex determined by  
krypton  $^{85}$ .  
Acta physiol.scand. 54: 325-338,  
1962.

- (40) INGVAR, D.H., S. CRON-      Normal values of regional ce-  
 QUIST, R. EKBERG, J. RIS-      rebral blood flow in man, in-  
 BERG, K. HOEDT-RAS-      cluding flow and weight esti-  
 MUSEN:      mates of grey and white matter.  
                  International symposium of re-  
                  gional cerebral blood flow,  
                  Lund, Sweden, 1965.  
                  Acta neurol. scand. Suppl 14:72,  
                  1965.
- (41) ISBISTER, W.H., P.F.      Cerebral blood flow estimated  
 SCHOFIELD, H.B. TOR-      by  $^{133}\text{Xe}$  clearance technique.  
 FANCE:      Arch. Neurol. 14:512-521, 1966.
- (42) JENSEN, K.B., K. HOEDT-      Regional cerebral blood flow  
 RASMUSEN, E. SVEINS-      determined by inhalation of xe-  
 DOTIR, N.A. LASSEN:      non 133.  
                  Acta neurol. scand. 41:Suppl:13:  
                  309-310, 1965.
- (43) JÖTTEN, J.:      Die Hirndurchblutung bei cere-  
                  bralen Gefäßerkrankungen und beim  
                  akuten Hirnödem.  
                  Langenbeck Arch. Klin. 316: 379 -  
                  381, 1966.
- (44) JONES, H.B.:      Respiratory system: Nitrogen  
                  elimination.  
                  Medical Physics, ed. by O.  
                  Glasser.  
                  Year Book medica pubs inc.,  
                  Chicago. 2:855, 1950.
- (45) KANZOW, E.:      Quantitative fortlaufende Mes-  
                  sung von Durchblutungsänderun-  
                  gen in der Hirnrinde.  
                  Pflüg. Arch. ges. Physiol. 273:199-  
                  209, 1961.

- (46) KETY, S.S., C.F.  
SCHMIDT: The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentrations.  
Am.J.Physiol. 143:53, 1945.
- (47) KETY, S.S., C.F.  
SCHMIDT: The effects of active and passive hyperventilation on cerebral blood flow, cerebral oxygen consumption, cardiac output, and blood pressure of normal young man.  
J.clin.Invest.25:107-113, 1946.
- (48) KETY, S.S., C.F.  
SCHMIDT: The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: theory, procedure and normal values.  
J.clin.Invest.27:476-483, 1948.
- (49) KETY, S.S., C.F.  
SCHMIDT: The effects of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young man.  
J.clin.Invest.27:484-492, 1948.
- (50) KETY, S.S.: The theory and applications of the exchange of inert gas at the lungs and tissues.  
Pharmacol.Rev. 3:1, 1951.
- (51) KETY, S.S., W.M.LANDAU,  
W.H.FREYGANG, L.P.ROW-  
LAND, L.SOKOLOFF: Estimation of regional circulation in the brain by the uptake of an inert gas.  
Fed.Proc. 14:85, 1955.

- (52) LANDAU, W.M., W.H.FREY- The local circulation of the  
GANG, L.P.ROLAND, L.  
SOKOLOFF: unanesthetized and anesthetized cat.  
Trans.Amer.Neurol.Ass. 80:  
125-129, 1955.
- (53) LASSEN, N.A., O.MUNCK: The cerebral blood flow in man  
determined by the use of radioactive krypton.  
Acta physiol.scand. 33:30,  
1955.
- (54) LASSEN, N.A., D.H.  
INGVAR: The blood flow of the cerebral  
cortex determined by radioactive krypton<sup>85</sup>.  
Experientia 77:42-43, 1961.
- (55) LASSEN, N.A., M.H.LANE: Validity of internal jugular  
blood for study of cerebral  
blood flow and metabolism.  
J.appl.Physiol.16:313, 1961.
- (56) LASSEN, N.A., D.H.  
INGVAR: Regional cerebral blood flow  
measurement in man.  
Arch.Neurol. 9:15, 1963.
- (57) LASSEN, N.A., K.HOEDT- Regional cerebral blood flow  
RASMUSSEN, S.C.SORENSEN, in man determined by krypton<sup>85</sup>.  
E.SKINHOJ, S.CRONQUIST, ton<sup>85</sup>.  
B.BODFORSS, D.H.INGVAR: Neurology 13:719-727, 1963.
- (58) LASSEN, N.A.: Blood flow of the cerebral cortex  
calculated from <sup>85</sup>krypton  
beta clearance recorded over the  
exposed surface; evidence of

inhomogeneity of flow.

Acta neurol.scand.Suppl 14:24,  
1965.

- (59) LASSEN, N.A., K.HOEDT-  
RASMUSSEN: Human cerebral blood flow mea-  
sured by two inert gas tech-  
niques.  
Circ.Res. 19:681-688, 1966.
- (60) LEWIS, B.M., L.SOKO-  
LOFF, R.L.WECHSLER,  
W.B.WENTZ, S.S.KETY: A method for the continuous  
measurement of cerebral blood  
flow in man by means of radio-  
active krypton ( $Kr^{79}$ ).  
J.clin.Invest. 39:707, 1960.
- (61) LIEBEGOTT, G.: Hochdruck und periphere Ar-  
teriosklerose.  
Dtsch.Med.Wschr. 84:1697, 1959.
- (62) MAGNUS, O., D.v.d.BERG,  
H.A.v.d.DRIFT: EEG and cerebral circulation-  
isotope technique.  
Electroenceph.clin.Neurophy-  
siol.Suppl 25:107-110, 1967.
- (63) MALLETT, B.L., N.VEALL: Investigation of cerebral blood  
flow in hypertension, using ra-  
dioactive xenon inhalation and  
extracranial recording.  
Lancet, 1:1081, 1963.
- (64) MALLETT, B.L., N.VEALL: Measurement of regional cere-  
bral clearance rates in man  
using xenon<sup>133</sup>-inhalation and  
extracranial recording.  
Clin.Sci. 29:179, 1965.

- (65) MARX,P.: Bestimmung von cerebralem Blutvolumen und Durchfluß-Index mit RISA.  
Acta neurochirurg. 16:166-167, 1967.
- (66) MATTHEWS,C.M.E., J.F. Med.Res.Conn.Cyclotron Unit,  
FOWLER, P.C.R.TURNER: Tech. Mem.No.84, 1962.
- (67) MC HENRY,L.C.: Determination of cerebral blood flow by a krypton<sup>85</sup> desaturation method.  
Nature 200:1297-1299, 1963.
- (68) MOSSAKOWSKI,M.H., Z. Atheroma of the larger arteries of the brain in a polish population: a study of 600 cases.  
KRASNICKA, L.IWA- J.Neurol.Scienc.1:13, 1964.  
NOWSKI:
- (69) NILSSON,N.J.P.: Oximetry.  
Physiol.Rev. 40:1, 1961.
- (70) NOELL,W., M.SCHNEIDER: Über die Durchblutung und die Sauerstoffversorgung des Gehirns, IV.Mitteilung. Die Rolle der Kohlensäure.  
Pflug.Arch.ges.Physiol. 247: 514-527, 1944.
- (71) PITTINGER,C.B.: Comparative in vitro study of Guinea pig brain oxidations as influenced by xenon and nitrous oxide.  
J.Lab.Clin.Med. 38:384, 1951.
- (72) PITTINGER,C.B.: Clinicopathological studies

associated with xenon  
anaesthesia.  
Anesthesiology 14:10, 1953.

- (73) REIN, H., M. SCHNEIDER: Einführung in die Physiologie des Menschen.  
Springer, Berlin. 176, 1964.
- (74) ROSE, M.: Anatomie des Gehirns.  
Berlin, 1935.
- (75) SAPIRESTEIN, L. A.,  
G. E. HANUSEK: Cerebral blood flow in the  
rat.  
Amer. J. Physiol. 193:272-274,  
1958.
- (76) SCHEINBERG, P.: Cerebral blood flow in vascular disease of the brain.  
Amer. J. Med. 8:139-147, 1950.
- (77) SCHETTLER, G.,  
M. EGGSTEIN: Fett, Ernährung und Arteriosklerose.  
Dtsch. med. Wschr. 83:702, 1958.
- (78) SCHMIDT, C. F.,  
J. C. PIERSON: The intrinsic regulation of  
the blood vessels of the medulla oblongata.  
Amer. J. Physiol. 108:241-263,  
1934.
- (79) SCHMIDT, C. F.: The cerebral circulation in  
health and disease.  
Thomas, Springfield, 1950, 78p.
- (80) SCHNEIDER, M.: Physiologie und Pathophysiologie der Hirndurchblutung.

Acta neurochirurgic. 16:  
154-155, 1967.

- (81) SHENKIN, H.A., M.H.  
HARMEL, S.S. KETY: Dynamic anatomy of the cerebral circulation.  
Arch. Neurol. Psychiat. 60:240, 1948.
- (82) SOKOLOFF, L.: The action of drugs on the cerebral circulation.  
Pharmacol. Rev. 11:1-85, 1959.
- (83) SPATZ, H.: Pathologische Anatomie der Kreislaufstörungen des Gehirns.  
Z. Neurol. 167:301, 1939.
- (84) VEALL, N., B.L. MALLET: The partition of trace amounts of xenon between human blood and brain tissues at 37°C.  
Phys. Med. Biol. 10:375, 1965.
- (85) WILCKE, O.: Hirndurchblutungsmessung mit Isotopen und ihr klinischer Wert.  
Acta Radiol. (Diagn) 5:953-960, 1966.
- (86) WOLLMAN, H., S.C. ALEXANDER, P.J. COHEN, G.W. STEPHEN, L.S. ZEIGER: Two-compartment analysis of the blood flow in the human brain.  
Acta neurol. scand. 41:Suppl 14:79-82, 1965.
- (87) ZÜLCH, K.J.: Hirndurchblutung beim Menschen.  
Dtsch. med. Wschr. 89:1906-1907, 1964.

(88) ZÜLCH, K.J.,  
P.KLEIHUES, D.GABE:

Die aktuelle Problematik auf  
dem Gebiet der Pathogenese,  
Klinik und Therapie der Hirn-  
durchblutungsstörungen.  
Hirnkreislauf in Forschung und  
Klinik. II. Internationales  
Salzburger Symposium 1964,  
herausgegeben von O. Eichhorn.  
339-367.  
Wien, 1964.

(89) PICKER X-Ray Corporation, Waite Mfg. Div. Inc.  
Cleveland, 12, Ohio, USA  
Instructions T 55:327

## DANKESWORT

Frau Priv.Doiz. Dr. E.Kollmannsberger, II. Med. Universitätsklinik München, danke ich für die Übernahme des Referates.

Den Herren Prof. Dr. M.M.Forell, Komm. Direktor der II. Med. Universitätsklinik München, und Prof. Dr. L.Demling, Direktor der Med. Universitätsklinik Erlangen-Nürnberg, danke ich für die Übernahme des Coreferates.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. J.Klemm, Konservator und leitender Arzt der Röntgenabteilung der II. Med. Universitätsklinik München. Er überließ mir freundlicherweise das Thema und war stets zur Unterstützung der Arbeit bereit.

Frau Priv.Doiz. Dr. Kollmannsberger danke ich außerdem für die verständnisvolle Zusammenarbeit hinsichtlich der neurologischen Patienten.

Weiterhin bin ich der Firma Zyma-Blaes AG, München, für die Anfertigung der Zeichnungen zu Dank verpflichtet.

Fräulein Haag übernahm dankenswerterweise die photographischen Arbeiten.



## L E B E N S L A U F

Am 1. Dezember 1944 wurde ich als zweites Kind meiner Eltern Georg und Rosina Kiening in Freising geboren. Mein Vater ist Regierungsamtmann.

Nach 4 Jahren Volksschule trat ich im September 1955 in das humanistische Domgymnasium Freising ein. Dort legte ich im Juli 1964 mein Abitur ab.

Im Wintersemester 1964 begann ich mein Medizinstudium an der Ludwig-Maximilian-Universität München, wo ich nach 2 Semestern die naturwissenschaftliche und nach weiteren 3 Semestern im April 1967 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Im 3. klinischen Semester wechselte ich an die Friedrich-Alexander-Universität Erlangen über, wo ich mich ab März 1970 bemühen werde, die ärztliche Prüfung abzulegen.





## **Offsetdruck-Fotodruck**

**J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990**